Über die Darstellung von Azoniaspiranen in der Nortropin- bzw. Pseudonortropinreihe

von

Wolfram Schulz

aus Meißen/Sachsen

1963

1963 № 41

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536505_0116

Über die Darstellung von Azoniaspiranen in der Nortropin- bzw. Pseudonortropinreihe

Der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

zur
Erlangung des Doktorgrades
vorgelegt von

Wolfram Schulz
aus
Meißen/Sachsen
1963

Als Dissertation genehmigt
von der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg

Tag der mündlichen Prüfung : 22. Mai 1963

Dekan : Universitätsprofessor Dr. H. V o l z

Berichterstatter : Universitätsprofessor Dr. R. P f l e g e r

Berichterstatter : Universitätsprofessor Dr. O. D a n n

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN

Herrn Professor Dr. R. P f l e g e r danke ich sehr herzlich für die Anregung zu dieser Arbeit, für seine wertvollen Ratschläge bei ihrer Durchführung und für die großzügige Unterstützung, die er mir jederzeit gewährt hat.

Der

STUDIENSTIFTUNG DES DEUTSCHEN VOLKES

danke ich herzlich für ein Stipendium.

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

A. Einleitung 1

B. Allgemeiner Teil

I Methoden zur Darstellung von Azoniaspiroverbindungen 3

II Umsetzung des Nortropins bzw. Pseudonortropins mit symmetrisch substituierten Dihalogeniden 8

III Umsetzung des Nortropins mit asymmetrisch substituierten Dihalogeniden 24

IV Veresterung von Azoniaspiroverbindungen des Nortropins bzw. Pseudonortropins 28

V Pharmakologische Untersuchung der dargestellten Azoniaspirane 36

C. Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen 44

Azoniaspiro [3α-hydroxynortropan-8, 1'-pyrrolidin] -bromid (I) 47

a) Umsetzung in Acetonitril-Methanol

b) Umsetzung in 70 %igem Alkohol in Gegenwart eines basischen Ionenaustauschers

c) Überführung von I in das entsprechende Chlorid

Azoniaspiro [3α-hydroxynortropan-8, 1'-pyrrolidin] -chlorid 49

1, 4-Bis [nortropinyl-(8)] -butan (II) 50

a) Überführung von II in das Dihydrobromid

b) Umsetzung von II mit 1, 4-Dibrombutan

1, 4-Bis [nortropinyl-(8)] -butan-bis-jodäthylat (III) 53

Überführung von III in die Bromid-Form (IIIa)

1, 4-Bis [nortropinyl-(8)] -buten-(2)-dihydrobromid (IV) 54

a) Überführung von IV in die freie Base

b) Umsetzung von IV in Form der freien Base mit 1, 4-Dibrombuten-(2)

Hydrierung von 1, 4-Bis [nortropinyl-(8)] -buten-(2)-dihydrobromid 56

Azoniaspiro [3α-hydroxynortropan-8, 1'-pyrrolin Δ^3] -bromid (V) 57

Hydrierung von Azoniaspiro [3α-hydroxynortropan-8, 1'-pyrrolin Δ^3] -bromid 59

Azoniaspiro [3ß-hydroxynortropan-8, 1'-pyrrolidin] -bromid (VI) 60

Azoniaspiro [3α-hydroxynortropan-8, 1'-piperidin] -bromid (VII) 61

a) Umsetzung in Acetonitril-Methanol

b) Umsetzung in 70 %igem Alkohol in Gegenwart eines basischen Ionenaustauschers

c) Überführung von VII in das entsprechende Chlorid

Azoniaspiro [3α-hydroxynortropan-8, 1'-piperidin] -chlorid 63

Azoniaspiro [3α-hydroxynortropan-8, 2'-isoindolin] -bromid (VIII) 64

Überführung von VIII in das entsprechende Chlorid

Azoniaspiro [3α-hydroxynortropan-8, 1'-(2'-methyl)-pyrrolidin] -bromid (IX) 65

Versuche zur Auftrennung von Verbindung IX in geometrische Isomere 66

a) durch Ionenaustauschchromatographie

b) durch Adsorptionschromatographie an Aluminiumoxid

Versuch zur Racemattrennung von Verbindung IX mit Hilfe von α-Brom-(+)-campher-π-sulfonsäure 68

Azoniaspiro-

[3α-tropoyloxy-nortropan-8, 1'-pyrrolidin] -chlorid (X) 69

[3ß-tropoyloxy-nortropan-8, 1'-pyrrolidin] -chlorid (XI) 71

[3α-tropoyloxy-nortropan-8, 1'-piperidin] -chlorid (XII) 72

[3α-tropoyloxy-nortropan-8, 2'-isoindolin] -chlorid (XIII) 73

[3α-mandeloyloxy-nortropan-8, 1'-pyrrolidin] -chlorid (XIV) 74

[3α-mandeloyloxy-nortropan-8, 1'-piperidin] -chlorid (XV) 76

[3α-mandeloyloxy-nortropan-8, 2'-isoindolin] -chlorid (XVI) 77

[3α-benziloyloxy-nortropan-8, 1'-pyrrolidin] -chlorid (XVII) 78

[3α-benziloyloxy-nortropan-8, 1'-piperidin] -chlorid (XVIII) 79

[3α-benziloyloxy-nortropan-8, 2'-isoindolin] -chlorid (XIX) 80

[3α-benzoyloxy-nortropan-8, 1'-pyrrolidin] -chlorid (XX) 81

Pharmakologische Untersuchungsmethoden 82

D. Zusammenfassung 84

E. Literaturverzeichnis 86

A. EINLEITUNG

Von den etwa 25 in der Natur vorkommenden Alkaloiden, die sich vom Tropan ableiten lassen, haben nur einige in der Medizin eine ausgedehntere Anwendung gefunden, so besonders das Atropin, Hyoscyamin und Scopolamin. Das Atropin vermag beispielsweise Spasmen des Darmes, des Magens und anderer Organe mit glatter Muskulatur zu lösen. Neben dieser erwünschten therapeutischen Eigenschaft treten dabei aber auch eine Reihe von unerwünschten Wirkungen auf. So wird unter anderem die Sekretion der Schweiß- und Speicheldrüsen gehemmt, und die Pupillen werden erweitert. Durch diese und andere Nebenwirkungen sind dem Atropin in der Therapie Grenzen gesetzt. Ähnliches gilt auch für die übrigen, natürlich vorkommenden Tropanalkaloide, die dem Atropin wirkungsmäßig nahestehen.

Es hat daher im Laufe der Jahre nicht an Versuchen gefehlt, durch einfache chemische Veränderungen natürlich vorkommender Tropeine oder auch durch Synthesen von Tropanderivaten [1, 2, 3, 4] zu einer Reihe von Pharmaka zu gelangen, deren Nebenwirkungen im Vergleich zum Atropin abgeschwächt waren oder vollständig fehlten. Diese zum großen Teil systematisch hergestellten Verbindungen ermöglichten es, zusätzlich Zusammenhänge zwischen chemischer Struktur und biologischer Wirksamkeit aufzustellen [1, 2, 3, 5, 6, 7].

Auf Grund dieser Arbeiten konnte beispielsweise festgestellt werden, daß in manchen Fällen durch Quarternisierung natürlicher und synthetischer Tropeine eine Veränderung der pharmakologischen Wirkung zu erreichen war, die es erlaubte, solche Verbindungen als Pharmakotherapeutika zu verwenden. So haben z. B. in neuester Zeit vor allem das Brombutylat des Scopolamins ("Buscopan"(Wz)) [8, 9],

das Brommethylat des Scopolamins (Pamin-Bromid (Wz)) [10, 11, 12, 13, 14] und das Brommethylat des 6-Methoxytropin-benzilsäure-esters (Tropenzilium) [15, 16, 17, 18] als Spasmolytika in der Medizin Verwendung gefunden.

Die vorliegende Arbeit wird zeigen, daß es trotz der Vielzahl von bereits dargestellten Verbindungen einer vielfach und sehr gründlich bearbeiteten Stoffklasse immer noch möglich ist, zu neuen, pharmakologisch interessanten Verbindungen zu gelangen. Der Darstellung von N-quartären Verbindungen der Tropanreihe durch Quarternisierung von Tropeinen oder N-substituierten Nortropeinen mit geeigneten Monohalogenverbindungen sind zahlreiche Arbeiten gewidmet; die Quarternisierung entsprechender Nortropanderivate mit geeigneten Dihalogeniden blieb jedoch unversucht.

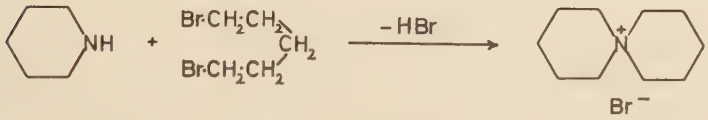
Gegenstand vorliegender Arbeit ist es deshalb, Nortropin bzw. Pseudonortropin mit geeigneten Dihalogeniden in der Weise zu quarternisieren, daß das heterozyklische Ringsystem über sein Brückenstickstoffatom spiranartig mit einem anderen Ringsystem verknüpft wird. Die dabei zu erwartenden, bisher unbekannten Azoniaspiro-verbindungen +) und ebenso deren Tropasäure-, Mandelsäure- bzw. Benzilsäureester sollten auf ihre pharmakologische Wirksamkeit geprüft werden.

+) Verbindungen, bei denen Ringsysteme spiranartig über ein gemeinsames Stickstoffatom verbunden sind, erhalten den JUPAC-Regeln (J. Amer. chem. Soc. 80, 480 (1958)) entsprechend die Vorsilbe "Azoniaspiro-".

B. ALLGEMEINER TEIL

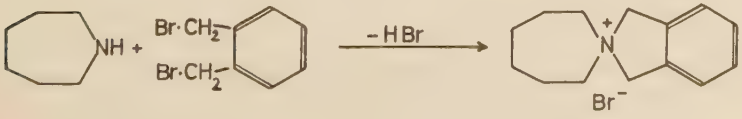
I. Methoden zur Darstellung von Azoniaspiroverbindungen

Für die Darstellung von Azoniaspiroverbindungen finden sich in der Literatur eine ganze Reihe von Beispielen [19 bis 42]. Im allgemeinen kommen dabei folgende Methoden zur Anwendung.
Durch einfaches Erhitzen eines Polymethylenimins, z. B. von Pyrrolidin oder Piperidin, mit einem α,ω-Dihalogenalkan mit mindestens 4 Kohlenstoffatomen entsteht die entsprechende Azoniaspiroverbindung, wie es nachstehendes Beispiel verdeutlichen soll:

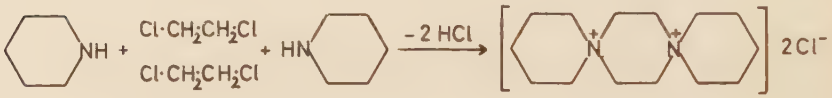


Die Reaktion kann auch in wäßriger oder alkoholischer Lösung oder in anderen geeigneten organischen Lösungsmitteln durchgeführt werden, wobei die gleichen Azoniaspiro-Halogenide erhalten werden [20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27]. Zusatz von Alkalien zu dem Reaktionsgemisch hat keinen wesentlichen Einfluß auf den Reaktionsverlauf.

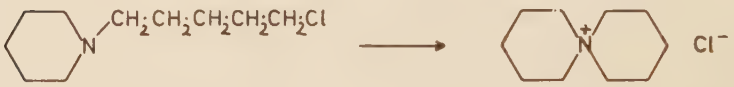
An Stelle von α,ω-Dihalogenalkanen sind für eine Azoniaspirozyklisierung auch araliphatische Dihalogenide, wie etwa das o-Xylylenbromid, in gleicher Weise geeignet, nur mit dem Unterschied, daß hierbei dann Azoniaspirane mit einem ankondensierten aromatischen Ringsystem erhalten werden [24, 28, 29]:



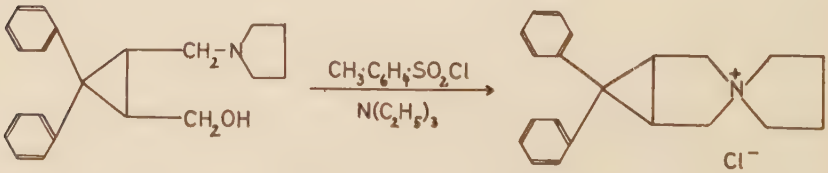
Obige Einschränkung dieser Methode auf α,ω-Dihalogenalkane mit mindestens 4 Kohlenstoffatomen ist erforderlich, da sonst bei einer kleineren Kohlenstoffzahl die Bildung von bisquartären Verbindungen erfolgt [39]:



N-(ω-Halogenalkyl)-polymethylenimine lassen sich unter analogen Versuchsbedingungen ebenfalls zu den entsprechenden Azoniaspiranen zyklisieren [21, 25, 30]:

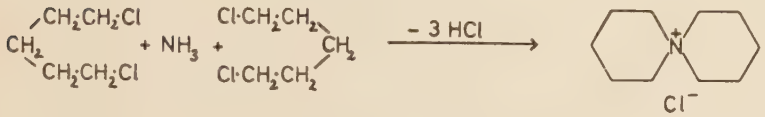


Eine weitere Möglichkeit zur Darstellung von Azoniaspiroverbindungen besteht in der leichten Zyklisierung der Tosylverbindung geeigneter Aminoalkohole [31, 32]:

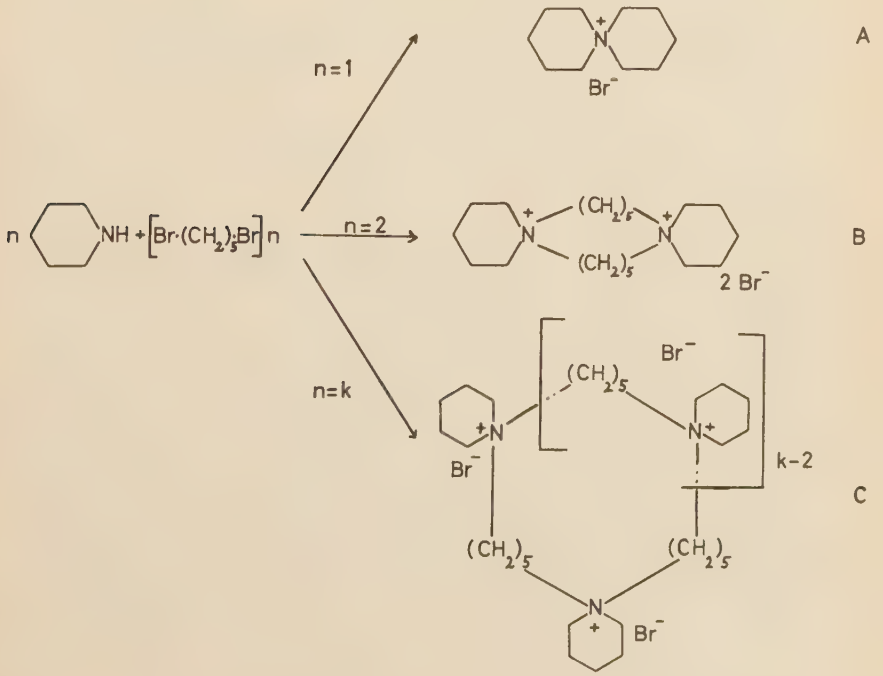


Eine weitere Methode zur Azoniaspirozyklisierung ist zwar für die vorliegende Aufgabenstellung unwesentlich, sollte aber der Vollständigkeit wegen zumindest erwähnt werden. Durch Reaktion von geeigneten Dihalogeniden mit Ammoniak lassen sich in guter Ausbeute ebenfalls die entsprechenden Azoniaspiroverbindungen erhal-

ten [33, 34], wie es nachstehendes Beispiel andeuten soll:



Wenn beispielsweise Piperidin mit 1, 5-Dibrompentan azoniaspirozyklisiert wird, dann läßt sich allein mit den allgemein üblichen analytischen Untersuchungsmethoden nicht feststellen, ob das Reaktionsprodukt wirklich monoquartär (A) ist, oder möglicherweise bisquartäre (B) bzw. polyquartäre (C) Struktur besitzt. Die genannten, möglichen Strukturen zeigt folgendes Schema:

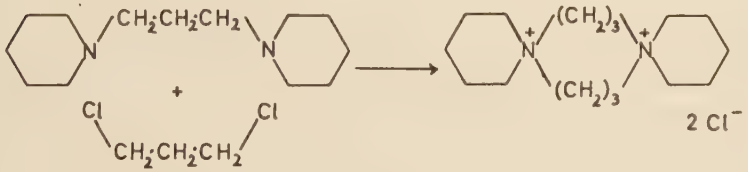


Es ist unschwer zu erkennen, daß die Verbindungen A, B und C die gleiche prozentuale Elementarzusammensetzung besitzen müssen und deshalb analytisch voneinander nicht zu unterscheiden sind. Ultraviolett- und ebenso infrarotspektroskopische Untersuchungen lassen aus naheliegenden Gründen ebenfalls keine eindeutigen Hinweise über die wirkliche Struktur erwarten. Azoniaspiroverbindungen sind in den meisten organischen Lösungsmitteln sehr schwer löslich bzw. unlöslich, so daß auch kryoskopische oder ebullioskopische Molekulargewichtsbestimmungen nicht zum Strukturbeweis herangezogen werden können. Allein durch Röntgenstrukturanalyse wäre auf rein physikalischem Wege ein Strukturbeweis zu erbringen.

BRAUN [21] hat, bezugnehmend auf die Untersuchungen von KNORR und Mitarbeiter [35, 36, 37], auf rein chemischem Wege zu beweisen versucht, daß bei der Umsetzung von Piperidin mit 1,5-Dibrompentan nur die Verbindung A entsteht. Beim Hofmann-Abbau befand sich nämlich unter den Abbauprodukten kein bistertiäres Amin, was den Autor veranlaßte, anzunehmen, daß das Zyklisierungsprodukt nicht die bisquartäre Struktur B haben kann, sondern monoquartär sein muß.

Wenngleich bei der Umsetzung eines heterozyklischen sekundären Amins mit geeigneten Dihalogeniden bevorzugt die Bildung monoquartärer Verbindungen eintreten dürfte, sollte die ebenfalls mögliche Entstehung bisquartärer bzw. polyquartärer Verbindungen a priori nicht ausgeschlossen werden. Es ist zumindest sehr auffallend, daß nach den Arbeiten von KNORR und BRAUN in sehr vielen Veröffentlichungen, die sich mit der Herstellung von Azoniaspiroverbindungen beschäftigen, nur die monoquartäre Struktur für die jeweils dargestellten Verbindungen angenommen wird, ohne die ebenfalls mögliche bisquartäre bzw. polyquartäre Struktur zu erwähnen.

Für die Darstellung bisquartärer Verbindungen, die als Homologe obiger Verbindung B (vgl. S.5) anzusehen sind, finden sich in der Literatur einige Beispiele [38, 39]. So lassen sich bistertiäre heterozyklische Amine, bei denen die beiden Stickstoffatome durch eine unverzweigte Kette mit zwei oder drei Kohlenstoffatomen verbunden sind, mit Äthylen- bzw. Propylenhalogenid in bisquartäre Verbindungen überführen, wie es nachstehendes Beispiel erkennen läßt:



Auch durch intermolekulare Reaktion von N-(ß-Halogenäthyl)- bzw. N-(γ-Halogenpropyl)-polymethyleniminen werden Verbindungen obiger Art erhalten [35, 37, 39 bis 42], wobei in den entsprechenden Veröffentlichungen allerdings wiederum unerwähnt bleibt, daß es sich bei den dargestellten Verbindungen möglicherweise auch um polyquartäre Verbindungen von gleicher Elementarzusammensetzung handeln kann.

Auffallend und bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang noch, daß in der Literatur bisher keine Beispiele gebracht wurden, die eine Zyklisierbarkeit von bistertiären heterozyklischen Aminen obiger Art mit mehr als drei Kohlenstoffatomen zwischen den beiden Stickstoffatomen mit entsprechenden Dihalogeniden möglich erscheinen lassen. Da aber obiges Beispiel zumindest die Bildungstendenz eines Diazazyklooctanringes beweist, erscheint wenigstens die Bildung der oben zur Diskussion gestellten 10- oder 12-Ringsysteme nicht mehr unmöglich.

II. Umsetzung des Nortropins bzw. Pseudonortropins mit symmetrisch substituierten Dihalogeniden.

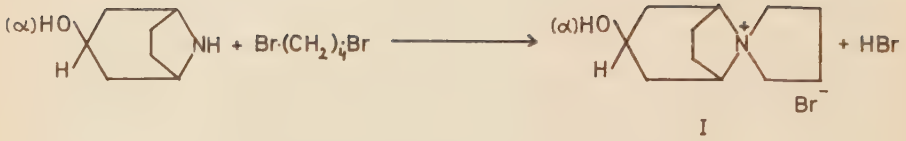
Die Darstellung von bisher unbekannten Azoniaspiro-nortropinen wurde entsprechend den eingangs erwähnten Methoden (vgl. S. 3) versucht. Es war naheliegend, das Nortropin mit α, ω -Dihalogenalkanen umzusetzen, da die am leichtesten zugängigen Ausgangsmaterialien direkt zur Umsetzung gebracht werden konnten, während die für eine Azoniaspirozyklisierung von N-(ω -Halogenalkyl)-nortropinen als Ausgangsmaterialien zur ROBINSON-SCHÖPF-Synthese [43, 44] erforderlichen Aminoalkohole bzw. Aminoalkylhalogenide wesentlich schwieriger zugängig sind. Die Azoniaspirozyklisierung des Nortropins wurde zunächst mit 1,4-Dibrombutan in wäßriger und alkoholischer Lösung in Gegenwart von Alkalien versucht. Es wurde in jedem Fall ein zwar papierchromatographisch einheitliches Produkt erhalten, allein die Darstellung analysenreinen Materials bereitete gewisse Schwierigkeiten, da die Abtrennung von anorganischem Salz aus dem Reaktionsprodukt nur unvollständig gelang.

Die Quarternisierung von Stickstoff-Heterozyklen wird häufig in Acetonitril oder auch Acetonitril-Methanol vorgenommen, so daß sich nach Reaktionsablauf die Abtrennung von anorganischen Bestandteilen aus dem Reaktionsprodukt erübrigt. Bei der Umsetzung von Nortropin mit 1,4-Dibrombutan (Molverhältnis 1 : 1,5) in Acetonitril-Methanol (1+1) konnte zunächst papierchromatographisch gezeigt werden, daß bei einer Reaktionstemperatur von 60° innerhalb von 14 Tagen in ständig zunehmendem Maße hauptsächlich eine neue, mit Dragendorff's Reagenz orange anfärbbare Verbindung entsteht, deren R_F-Wert kleiner war als der des mit Dragendorff's-Reagenz violett anfärbbaren Nortropin-Hydrobromids. Die lange Reaktionszeit zur Umsetzung von Nortropin mit 1,4-Dibrombutan

läßt sich auf etwa 15 Stunden dann verkürzen, wenn man die Reaktion in alkoholischer Lösung in Gegenwart eines basischen Ionenaustauschers bei 38-40° vornimmt. Papierchromatographisch konnte auch hier das gleiche Reaktionsprodukt wie bei der Acetonitril-Methode nachgewiesen werden.

Nach üblicher Aufarbeitung des Reaktionsgemisches zur Abtrennung der nicht umgesetzten Ausgangsmaterialien wurde in etwa 50 %iger Ausbeute eine kristalline Verbindung vom Schmelzpunkt 312-314° erhalten, die sich nur in Wasser, Methanol und Alkohol gut löste. In allen übrigen gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln war sie dagegen schwer löslich. Diese Verbindung enthielt ionogen gebundenes Brom und war in alkoholisch-wäßriger Natronlauge auch in der Wärme beständig. Papierelektrophoretische Untersuchungen bei Verwendung von 10 %iger Essigsäure (p_H 2, 5), 10 %iger wäßriger Äthylendiaminlösung (p_H 12, 2) und n/10-Kalilauge (p_H 12, 9) als Elektrolytflüssigkeit zeigten, daß obige Verbindung quartärer Natur sein mußte, da sie unabhängig vom p_H-Wert stets zur Kathode wanderte. Analoge Versuche mit tertiären n-Alkylnortropinen zeigten, daß solche Verbindungen bei $p_H > 11$ nicht mehr kathodisch wandern, sondern an der Startstelle verbleiben. Das Verhalten der quartären Verbindung und ebenso die Ergebnisse der Elementaranalysen lassen die Annahme berechtigt erscheinen, daß es sich bei der betreffenden Verbindung um das gewünschte Azoniaspiro [3 α-hydroxynortropan-8, 1'-pyrrolidin]-bromid +) (I) handelt.

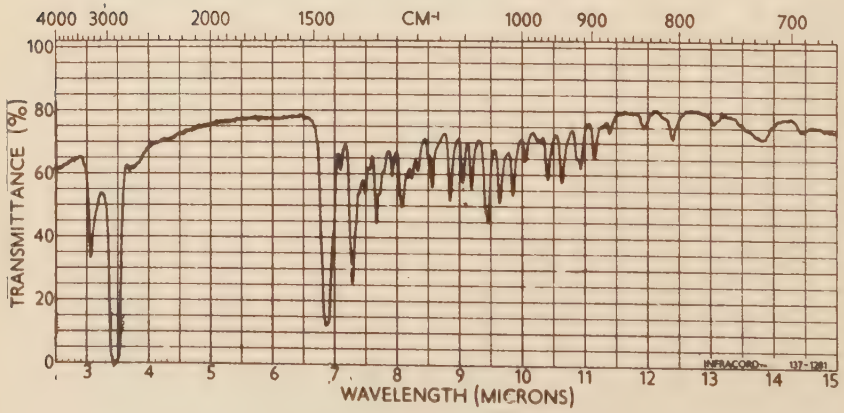
+) In Anlehnung an die bei den Steroiden und Triterpenen gebräuchliche Nomenklatur schlugen FODOR und NADOR (J. chem. Soc. [London] 1953, 721) für Nortropin die Bezeichnung Nortropan-3α-ol und für Pseudonortropin Nortropan-3ß-ol vor, wobei der Buchstabe "α" die trans-Stellung der OH-Gruppe am C_3 zur Stickstoffbrücke und "ß" die cis-Stellung anzeigt.



I

Das nachstehend wiedergegebene IR-Spektrum von I (Nujol) zeigt im 3 μ-Bereich (3265 cm^{-1}) nur eine einzige scharfe Bande, die als Ausdruck einer freien Hydroxylgruppe zu werten ist. Sämtliche in der Arbeit von ZEILE und SCHULZ [45] angegebenen IR-Spektren quartärer Tropine bzw. N-Alkylnortropine lassen in dem gleichen Bereich ebenfalls nur eine scharfe Bande erkennen.

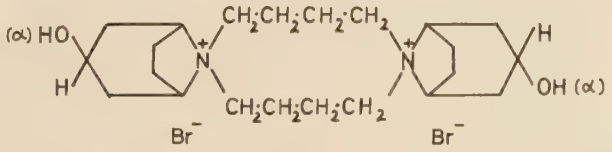
Spektrum Nr. 1



Azoniaspiro[3α-hydroxynortropan-8,1'-pyrrolidin]-bromid (Nujol)

Es sei jedoch schon an dieser Stelle darauf hingewiesen, daß auch nach Veresterung von I mit Tropasäure (s. S. 31) diese 3 μ-Bande nicht etwa fehlt, sondern mit gleicher Intensität erhalten bleibt, obwohl das entsprechende IR-Spektrum die charakteristische Esterbande bei 1724 cm^{-1} und ebenso die Bande einer freien, primären alkoholischen Gruppe bei 3475 cm^{-1} aufweist. Vielleicht ist diese Bande im 3 μ-Bereich gleichzeitig mit der Struktur quartärer Tropine bzw. N-Alkylnortropine in Zusammenhang zu bringen.

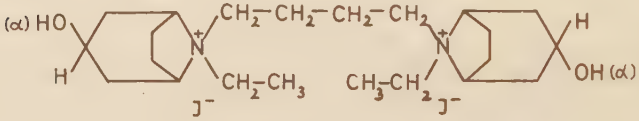
Die bei der Diskussion der Struktur von Azoniaspiroverbindungen angestellten Überlegungen (vgl. S. 5 ff) sind in gleicher Weise nun auch auf Verbindung I zu übertragen, denn die vorliegenden Ergebnisse lassen noch keine eindeutige Aussage darüber zu, ob Verbindung I wirklich monoquartär ist oder ob nicht zumindest auch eine bisquartäre Struktur nachstehender Art in Erwägung gezogen werden sollte:



Ia

Mit den allgemein üblichen physikalischen Methoden, beispielsweise mit Infrarotspektroskopie oder durch Molekulargewichtsbestimmungen, sind aus den bereits genannten Gründen (vgl. S. 6) keine eindeutigen Strukturhinweise zu erhalten. Ein chemischer Abbau von I entsprechend den von BRAUN an Azoniaspiroverbindungen vorgenommenen Untersuchungen war wenig erfolgversprechend, da der thermische Abbau mit Natronlauge an sich schon in wenig übersichtlicher Reaktion abläuft, so daß die erhaltenen Abbauprodukte nicht unbedingt für die eine oder andere Struktur beweisend sein müssen. Hinzu käme

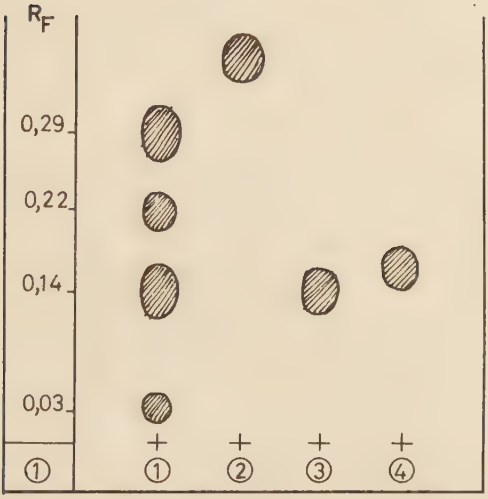
noch, daß die Trennung einer größeren Anzahl von Abbauprodukten wenig aussichtsreich und auch ein größerer Zeit- und Materialaufwand erforderlich gewesen wäre. Auf einfachere Weise schien deshalb ein Strukturbeweis für I durch Synthese von Ia erreichbar zu sein, nachdem durch ROBINSON-SCHÖPF-Synthese [43,44] das entsprechende Ausgangsmaterial unschwer zugängig war.
Bei der Kondensation von 1,4-Diaminobutan mit Acetondicarbonsäure und Succindialdehyd wurde zunächst 1,4-Bis[nortropinonyl-(8)]-butan erhalten, das sich katalytisch zu 1,4-Bis[nortropinyl-(8)]-butan (II) hydrieren ließ. Die Quarternisierung von II mit Äthyljodid zur offenkettigen bisquartären Verbindung III gelang im Bombenrohr und diente hauptsächlich für vergleichende Versuche über das papierchromatographische und papierelektrophoretische Verhalten eines solchen bisquartären Bisnortropinderivates.



III

Eine Quarternisierung von II mit 1,4-Dibrombutan sollte die zyklische bisquartäre Verbindung Ia entstehen und damit eine Entscheidung herbeiführen lassen, ob das quartäre Zyklisierungsprodukt aus Nortropin und 1,4-Dibrombutan monoquartär oder polyquartär ist. Entsprechende papierchromatographische Untersuchungen ergaben nun, daß neben isolierbarem Ausgangsmaterial vier neue Verbindungen entstehen, wie es nachstehende Skizze schematisch wiedergeben soll:

Chromatogrammskizze Nr. 1



Erläuterungen zur Chromatogrammskizze Nr. 1 :

①	:	Reaktionsrohprodukt aus 1,4-Bis[nortropinyl-(8)]-butan (II) und 1,4-Dibrombutan.	
②	:	Verbindung I	R_F 0,36
③	:	Bisäthobromid von II (IIIa)	R_F 0,14
④	:	II-Dihydrobromid	R_F 0,16

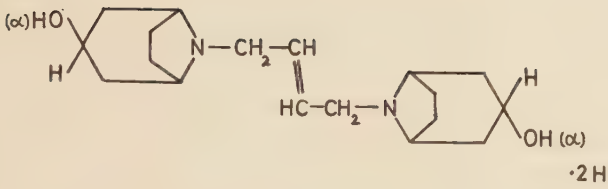
Versuche zur Isolierung der Einzelkomponenten des Reaktionsgemisches durch fraktionierte Kristallisation, ferner durch Adsorptionschromatographie an Aluminiumoxid oder durch Ionenaustauschchromatographie mittels Gradienten-Elution verliefen erfolglos. Das Verhalten der Einzelkomponenten war weitgehend gleichartig und machte für diese Verbindungen eine quartäre Struktur sehr wahrscheinlich.

Obiger Chromatogrammskizze ist weiter zu entnehmen, daß die mit Sicherheit bisquartäre Verbindung IIIa in einem wesentlich niedrigeren R_F-Bereich erscheint und sich dadurch von Verbin-

dung I deutlich unterscheidet. Es darf wohl angenommen werden, daß Verbindung I dann einen R_F-Wert in der Nähe von dem der Verbindung IIIa erwarten lassen sollte, wenn ihr jene bisquartäre Struktur Ia zukommen würde, nachdem sich Ia und IIIa, abgesehen von einer Differenz von 2 Wasserstoffatomen, nur durch eine offenkettige bzw. zyklische Struktur unterscheiden.

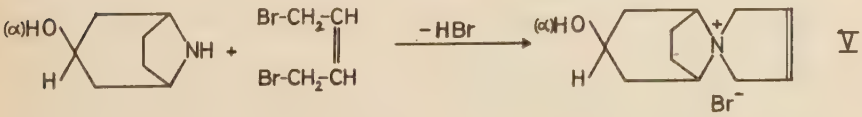
In obiger Chromatogrammskizze fällt weiter auf, daß in dem Reaktionsprodukt nur Verbindungen mit einem kleineren R_F-Wert als dem der Verbindung I enthalten sind.
Wenn der Verbindung I wirklich die bisquartäre Struktur Ia zukommen sollte, dann hätte man sicher erwarten dürfen, daß sie mit einer der bei der Umsetzung von II mit 1,4-Dibrombutan entstehenden Verbindung papierchromatographisch identisch ist. Dies war aber nicht der Fall, so daß dies zumindest als Hinweis für die Richtigkeit der angenommenen Struktur für Verbindung I gewertet werden darf. Natürlich ist bei einer solchen Betrachtung zu berücksichtigen, daß der R_F-Wert einer Reinsubstanz im Gemisch mit anderen Verbindungen bekanntlich gewissen Schwankungen unterliegen kann, d.h. die im obigen Reaktionsgemisch enthaltene Verbindung mit dem größten R_F-Wert könnte als Reinsubstanz im R_F-Wert ebenso gut auch etwas höher liegen und somit doch in den Bereich von I rükken, so daß sich für Verbindung I nach wie vor auch die bisquartäre Struktur Ia nicht ausschließen ließe.

Wie jedoch entsprechende Versuche mit 1,4-Bis [nortropinyl-(8)]-buten-(2) gezeigt haben, verlieren die zuletzt angestellten Überlegungen an Bedeutung. Wenn man Nortropin mit 1,4-Dibrombuten-(2), das überwiegend in der trans-Form vorliegt, in Methanol-Acetonitril umsetzt, wird eine bistertiäre Verbindung, nämlich das 1,4-Bis-[nortropinyl-(8)]-buten-(2)-dihydrobromid (IV) erhalten, das nach katalytischer Hydrierung mit II -Dihydrobromid identisch ist.



IV

Führt man eine analoge Umsetzung mit 1,4-Dibrombuten-(2), das überwiegend aus der cis-Form besteht, durch, so läßt sich papierchromatographisch zeigen, daß neben Verbindung IV noch zwei weitere Substanzen entstehen. Durch Chromatographie an Aluminiumoxid bei Verwendung von Isopropanol-Aceton (1+2) als Elutionsmittel konnten die Einzelkomponenten des Reaktionsgemisches in kristalliner Form gewonnen werden. Neben Verbindung IV und N-(4-Hydroxybuten-(2)-yl)-nortropin wurde auch eine quartäre Verbindung (V) in etwa 20 %iger Ausbeute isoliert, deren papierchromatographisches, papierelektrophoretisches und chemisches Verhalten in Übereinstimmung mit Elementaranalysen nachstehende Formulierung als Azoniaspiro [3α-hydroxynortropan-8,1'-pyrrolin Δ^3] -bromid zuläßt:

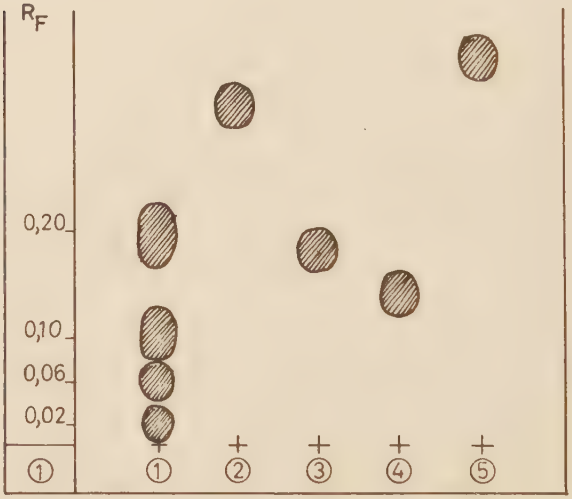


V

In Fortführung zu dem oben mittels Papierchromatographie erhaltenen Strukturbeitrag für I ließ sich nun durch ganz analoge Versuche durch Umsetzung von IV mit 1,4-Dibrombuten-(2) ein weit eindeutigeres Ergebnis erhalten. Der entsprechenden Chromatogrammskizze Nr. 2 ist zu entnehmen, daß auch hier nur Substanzen mit kleinerem R_F-Wert als dem von Verbindung V entstehen,

außerdem ist der R_F-Wert-Unterschied zwischen Verbindung V und der im Reaktionsprodukt enthaltenen Verbindung mit dem größten R_F-Wert so groß, daß jene Beeinflussung des R_F-Wertes einer Substanz im Gemisch mit anderen sicher vernachlässigt werden darf.

Chromatogrammskizze Nr. 2



Erläuterungen zur Chromatogrammskizze Nr. 2 :

① : Reaktionsrohprodukt aus 1,4-Bis[nortropinyl-(8)]-buten-(2) (Base von IV) und 1,4-Dibrombuten-(2).

② : Verbindung V R_F 0,32

③ : Verbindung IV R_F 0,18

④ : Bisäthobromid von II (IIIa) R_F 0,14

⑤ : Verbindung I R_F 0,36

Für Verbindung V dürfte die Annahme einer monoquartären Struktur weit mehr berechtigt erscheinen als dies für I zunächst zutrifft, da sich aus rein sterischen Gründen bei der Umsetzung

von Nortropin mit cis-1,4-Dibrombuten-(2), das im Vergleich zum 1,4-Dibrombutan keine freie Drehbarkeit um die C_2-C_3-Bindung mehr besitzt, sicher eine monoquartäre Form viel leichter als eine bisquartäre bildet.

Da Verbindung V durch katalytische Hydrierung in eine Verbindung überführbar ist, die in all ihren physikalischen und chemischen Eigenschaften mit Verbindung I identisch ist, muß auch dem Zyklisierungsprodukt I eine monoquartäre Struktur zukommen.

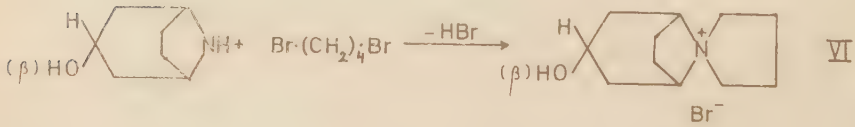
Als ein weiterer Hinweis für eine monoquartäre Struktur obiger Azoniaspiroverbindung I mag abschließend noch die Tatsache angeführt werden, daß bei allen Veresterungsversuchen in den Reaktionsprodukten papierchromatographisch stets nur ein Ester nachgewiesen werden konnte, während bei dem Vorliegen einer bis- bzw. polyquartären Struktur sicher verschiedene Ester sich hätten nachweisen lassen müssen, da kaum zu erwarten ist, daß bei Di- bzw. Polyhydroxyverbindungen stets alle Hydroxylgruppen vollständig verestert werden.

Für die im folgenden genannten Verbindungen wurden im einzelnen keine Strukturbeweise mehr durchgeführt, sondern stets eine monoquartäre Struktur angenommen, da sie sich chemisch-physikalisch weitgehend wie Verbindung I verhalten.

Es ist bekannt, daß beispielsweise die Atropinwirkung neben anderen Strukturmerkmalen auch von der Konfiguration am C_3-Atom des Tropangerüstes abhängt. Die in der Natur vorkommenden und therapeutisch verwendeten Solanaceenalkaloide sind stets Ester des trans-konfigurierten Tropins bzw. Scopins, während bei entsprechend cis-konfigurierten Verbindungen ein deutlicher Wirkungsabfall zu beobachten ist.

Es interessierte deshalb im Rahmen dieser Arbeit, inwieweit diese Art von Strukturabhängigkeit auch bei den Azoniaspiroverbindungen des Nortropins bzw. Pseudonortropins zutrifft.

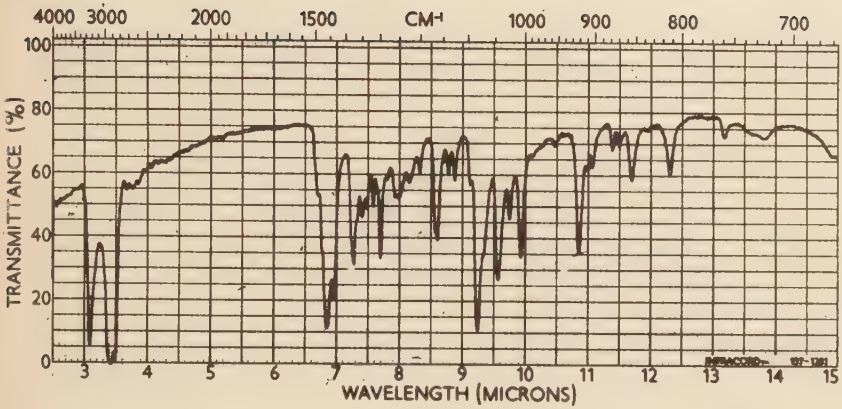
Pseudonortropin, das aus N-Benzylnortropinon durch eine von HANSLEY [46] modifizierte Reduktion nach BOUVEAULT-BLANC [47] mit nachfolgender katalytischer Entbenzylierung nach NADOR [48] dargestellt wurde, führte bei der Umsetzung mit 1,4-Dibrombutan in Acetonitril-Methanol zur Bildung des I-isomeren, bei 313-315° schmelzenden Azoniaspiro [3ß-hydroxy-nortropan-8, 1'-pyrrolidin] -bromids (VI):



VI

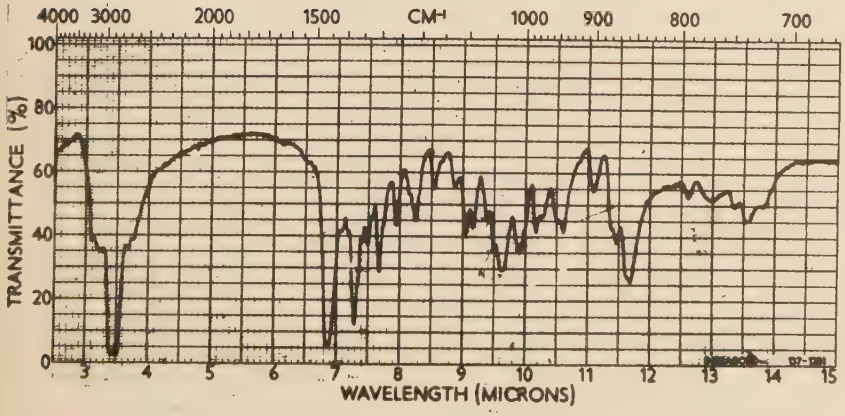
Die Bestimmung des Mischschmelzpunktes von VI mit I ließ nicht mit Sicherheit einen Unterschied der beiden oberhalb 300° schmelzenden Verbindungen erkennen, vor allem deshalb nicht, da beide Substanzen ab 220° sich in zunehmendem Maße dunkel färben. Das IR-Spektrum von VI unterscheidet sich jedoch deutlich von I, die Unterschiede sind ähnlicher Art wie bei den IR-Spektren von Nortropin und Pseudonortropin, die nachstehend ebenfalls wiedergegeben werden.

Spektrum Nr. 2



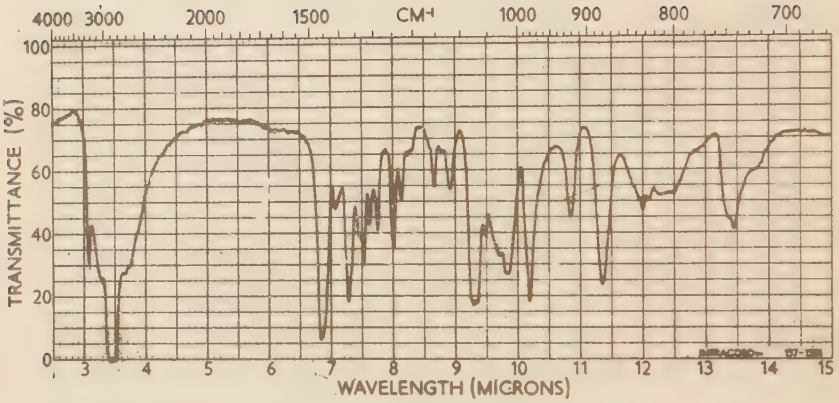
Azoniaspiro[3β-hydroxynortropan-8,1'-pyrrolidin]-bromid (Nujol)

Spektrum Nr. 3



Nortropin (Nujol)

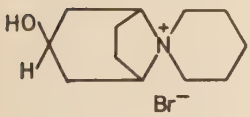
Spektrum Nr. 4



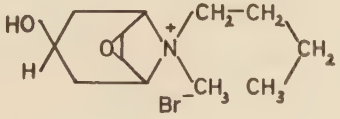
Pseudonortropin (Nujol)

Von dem pharmakologischen Verhalten der Tropasäureester von I und VI wird an anderer Stelle im Zusammenhang berichtet (s. S. 39).

Wie bereits erwähnt, besitzt das Scopolaminbrombutylat ("Buscopan"(WZ)) interessante pharmakologische Eigenschaften. Es war nun naheliegend zu prüfen, in welcher Weise das pharmakologische Verhalten dieser Verbindung durch gewisse strukturelle Veränderungen beeinflußt wird. Wenn man nämlich eine Azoniaspirozyklisierung des Nortropins mit 1, 5-Dibrompentan vornimmt, erhält man eine Verbindung, die die gleiche Kohlenstoffanzahl wie die Alkaminkomponente des Scopolaminbrombutylats aufweist und sich nur durch einen Ringschluß der beiden am Stickstoffatom befindlichen Substituenten und durch das Fehlen des Epoxydringes von dieser unterscheidet:



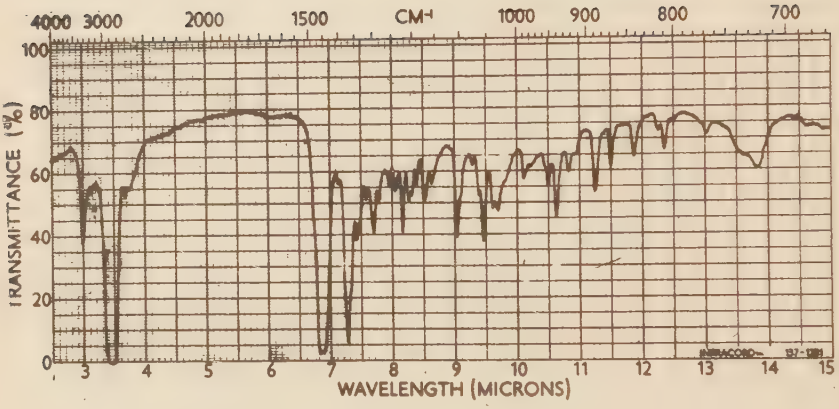
VII



Alkaminkomponente von Scopolaminbrombutylat

Das bei der oben genannten Umsetzung mit 1, 5-Dibrompentan erhaltene, bei 314-316° schmelzende Azoniaspiro [3α-hydroxynortropan-8, 1'-piperidin]-bromid (VII) wurde papierchromatographisch, papierelektrophoretisch und durch sein IR-Spektrum charakterisiert (s. Spektrum Nr. 5).

Spektrum Nr. 5



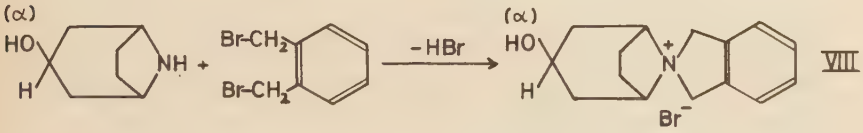
Azoniaspiro[3α-hydroxynortropan-8,1'-piperidin]-bromid (Nujol)

Bei den papierchromatographischen Untersuchungen der dargestellten Azoniaspiroverbindungen stellte sich heraus, daß der R_F-Wert solcher Verbindungen nicht unwesentlich von dem jeweiligen Anion abhängt. So ist beispielsweise die Verbindung VII in Form ihres Bromids papierchromatographisch eindeutig von der Chlorid-Form unterscheidbar (R_F 0,43 bzw. 0,39).

In diesem Zusammenhang ist auch zu erwähnen, daß das Anion einer Azoniaspiroverbindung sich gegen jedes beliebige Anion in einfacher Weise dadurch austauschen läßt, daß man deren wäßrige Lösung einen basischen Ionenaustauscher passieren läßt, das basisch reagierende Eluat mit der dem gewünschten Anion entsprechenden Säure neutralisiert, dann im Vakuum zur Trockne bringt und in üblicher Weise kristallisiert. Die beispielsweise für die Überführung eines quartären Ammoniumbromids in das entsprechende Jodid bisher übliche Silberoxydmethode läßt sich demnach durch Anwendung

eines geeigneten Ionenaustauschers wesentlich vereinfachen.

Bei einer weiteren Azoniaspirozyklisierung des Nortropins mit o-Xylylenbromid wird eine Verbindung (VIII) erhalten, die sich von Verbindung V nur durch einen ankondensierten Benzolring unterscheidet:

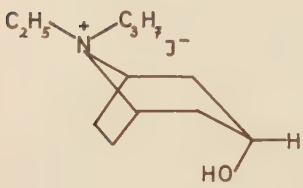


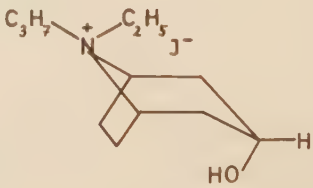
VIII

Das hierbei erhaltene, bei 254-256° schmelzende Azoniaspiro [3α-hydroxynortropan-8, 2'-isoindolin]-bromid (VIII) beansprucht ebenfalls pharmakologisches Interesse, nachdem schon einfach gebaute Azoniaspirane des Isoindolins im Tierversuch beispielsweise blutdruckwirksam sind [49]. Das pharmakologische Verhalten der Verbindung VIII und ebenso der Verbindung VII, sowie einiger daraus hergestellter Ester, wird an anderer Stelle noch im Zusammenhang gebracht (s. S. 36).

III. Umsetzung des Nortropins mit asymmetrisch substituierten Dihalogeniden

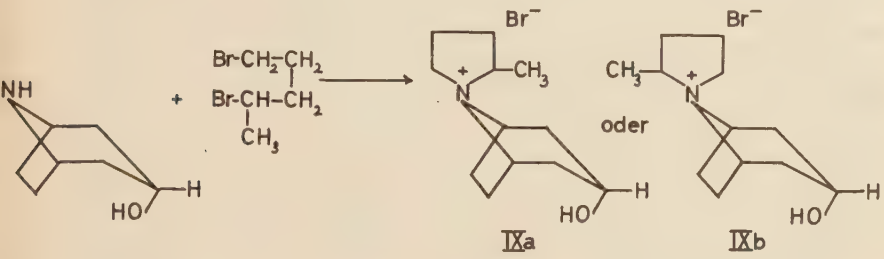
Bei der Azoniaspirozyklisierung von Nortropin mit asymmetrisch substituierten Dihalogeniden ist mit dem Auftreten von Stellungsisomeren zu rechnen. FINDLAY [50] konnte nämlich als Erster zeigen, daß bei Tropanverbindungen, die am Stickstoff asymmetrisch substituiert sind, Isomere auftreten. So erhielt er beispielsweise bei der Umsetzung von N-n-Propylnortropin mit Äthyljodid eine andere Verbindung als unter gleichen Bedingungen aus N-Äthylnortropin und n-Propyljodid. Den Unterschied kann nachstehende Formulierung zum Ausdruck bringen:





In der Folgezeit stellten FODOR und Mitarbeiter [51] sowie ZEILE und SCHULZ [45] aus Nortropin und Pseudonortropin weitere isomere quartäre Verbindungen mit pseudoasymmetrischem Stickstoff her. Es stellte sich heraus, daß ein am tertiären Stickstoffatom bereits vorhandener Substituent stets eine gleichbleibende Stellung bezüglich des Pyrrolidin- oder Piperidinringes im Tropangerüst einnimmt und infolgedessen je nach Reihenfolge der dem sekundären Stickstoffatom des Nortropins zugeführten Substituenten unterschiedliche Produkte resultieren läßt. FODOR und Mitarbeiter konnten weiter zeigen, daß der bei der Quarternisierung in das Molekül eintretende Substituent stets auf die Seite des Pyrrolidinringes zu stehen kommt.

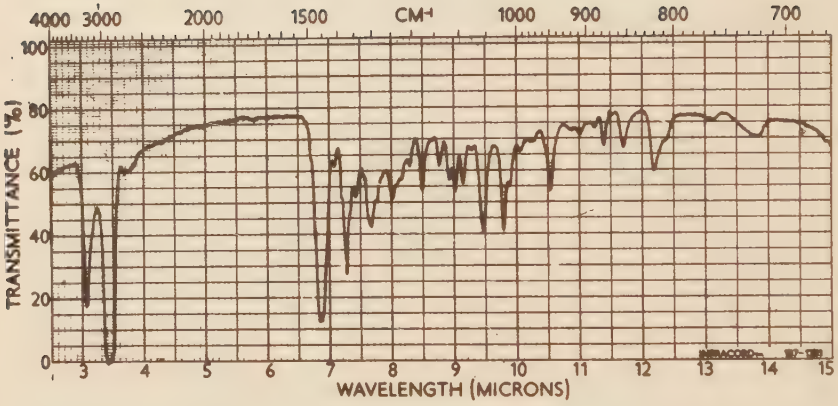
Bei der Umsetzung von Nortropin mit einem asymmetrisch substituierten Dihalogenid, beispielsweise mit 1,4-Dibrompentan, war entsprechend obiger Betrachtungen mit der Bildung von zwei isomeren Verbindungen nachstehender Art zu rechnen:



IXa IXb

Das bei entsprechenden Versuchen erhaltene, bei 292-295° schmelzende Azoniaspiro [3α-hydroxynortropan-8,1'-(2'-methyl)-pyrrolidin] -bromid (IX) ließ kaum erwarten, daß die isomeren Verbindungen IXa und IXb in ihren hohen Schmelzpunkten wesentlich differieren werden. Da es sich um hochschmelzende, salzartige Verbindungen handelt, war auch bei einem Isomerengemisch nicht unbedingt mit einer wesentlichen Schmelzpunktsveränderung zu rechnen. Aus diesem Grunde wurde das bei 292-295° schmelzende Produkt durch Ionenaustauschchromatographie mittels Gradienten-Elution über 40 Fraktionen aufgetrennt und die den Anfangs- und Endfraktionen entsprechenden Kristallisate infrarotspektroskopisch verglichen. Die IR-Spektren, von denen nachstehend eines als Beitrag für die IR-Spektren von Azoniaspiranen wiedergegeben wird, waren in sämtlichen Banden identisch. Auch die Schmelzpunkte der entsprechenden Verbindungen zeigten keine wesentlichen Unterschiede.

Spektrum Nr. 6



Azoniaspiro[3α-hydroxynortropan-8,1'-(2'-methyl-pyrrolidin)]-bromid (Nujol)

In einem weiteren Versuch wurde die Verbindung IX nach Überführung in die freie Base an Aluminiumoxid unter Verwendung von Methanol-Aceton (2+1) als Elutionsflüssigkeit chromatographiert. Nach Neutralisation entsprechender Fraktionen und Kristallisation ergaben sich wiederum keine Unterschiede in Schmelzpunkt und IR-Spektrum, so daß eine einheitlich verlaufende Azoniaspirozyklisierung des Nortropins mit 1,4-Dibrompentan sicher angenommen werden darf. Bei Verbindung IX sollte es sich somit um ein einheitliches Produkt handeln, dem entweder die Struktur IXa oder IXb zukommt.

Da Verbindung IX durch die Substitution am C_2'-Atom des Pyrrolidinringes über ein asymmetrisches C-Atom verfügt, sollte diese Verbindung sich in optische Antipoden zerlegen lassen. Es wurde deshalb in Analogie zu den von MILLS und WARREN [52] an asymmetrisch substituierten Azoniaspiranen vorgenommenen

Trennungsversuchen Verbindung IX in das α-Brom-(+)-campher-π sulfonat übergeführt und durch fraktionierte Kristallisation eine Racemattrennung versucht. Die hierbei erhaltenen Verbindungen waren nach Überführung in die entsprechenden Spiro-Bromide optisch inaktiv. Mit obiger Methode ist es demnach nicht möglich, Verbindung IX in optische Antipoden zu zerlegen.

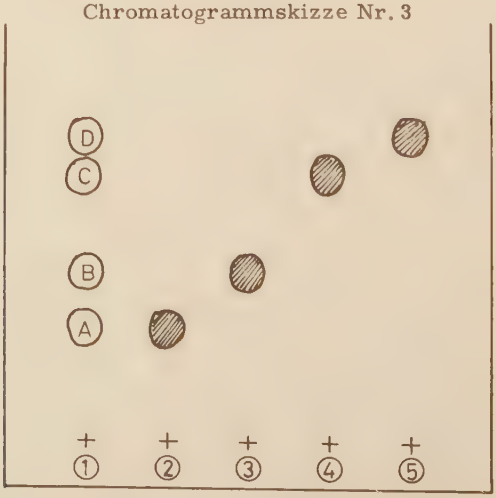
IV. Veresterung von Azoniaspiroverbindungen des Nortropins bzw. Pseudonortropins

Für die Isolierung der mit Tropasäure, Mandelsäure und Benzilsäure veresterten Azoniaspirane des Nortropins bzw. Pseudonortropins läßt sich keine allgemein anwendbare Methode angeben, da die Isolierung der Ester ihrem unterschiedlichen chemisch-physikalischen Verhalten jeweils angepaßt werden mußte. Im folgenden wird deshalb auf die entsprechenden Estertypen gesondert eingegangen.

a) Darstellung von Tropasäureestern:

Zur Darstellung von Tropasäureestern der Azoniaspirane des Nortropins bzw. Pseudonortropins wurden die Verbindungen I, VI, VII und VIII entsprechend der für die Herstellung von Tropinestern am häufigsten angewendeten Methode mit Acetyltropasäurechlorid 5-7 Stunden auf 100-110° erhitzt. In dem jeweiligen Reaktionsrohprodukt ließ sich papierchromatographisch zunächst feststellen, daß neben unverändertem Ausgangsmaterial stets drei neue Verbindungen vorhanden waren, wie es nachstehende Skizze schematisch wiedergeben soll:

Chromatogrammskizze Nr. 3



Erläuterungen zur Chromatogrammskizze Nr. 3 :

1 : Reaktionsrohprodukt
2 : Ausgangsmaterial
3 : Acetyliertes Ausgangsmaterial
4 : Tropasäureester des Ausgangsmaterials
5 : Acetyltropasäureester des Ausgangsmaterials

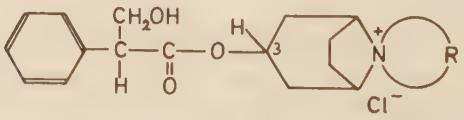
Auf dem Papierchromatogramm dürfte der Flecken B dem acetylierten Azoniaspiran entsprechen, wie ein Vergleich von mit Acetylchlorid behandeltem Ausgangsmaterial ergeben hat. Der Flecken C sollte den gewünschten Tropasäureester charakterisieren, da bei einer Acetylierung der Flecken C verschwindet und umgekehrt Flecken D bei schonender Hydrolyse der entsprechenden Verbindung papierchromatographisch wieder den Flecken C liefert. Auffallend bei allen Veresterungsversuchen war, daß bei der Umsetzung des jeweiligen Azoniaspirans mit Acetyltropasäurechlorid offenbar bevorzugt eine Umesterung unter Bildung des entsprechenden acetylierten Azoniaspirans erfolgt und dadurch Ausgangsmaterial in bedeutender Menge für eine Veresterung mit Tropasäure verloren geht. Trotz Änderung von Druck und Temperatur, Reaktionszeit und Mengenverhältnis gelang es nicht, den Reaktionsverlauf so zu beeinflussen, daß von jener Acetylverbindung weniger gebildet wurde und der gewünschte Tropasäureester in höherer Ausbeute entstand. Ebenso kam es in keinem einzigen Fall zu einer vollständigen Veresterung des Azoniaspirans, da papierchromatographisch stets unverändertes Ausgangsmaterial nachgewiesen werden konnte.

Die Trennung eines Reaktionsrohproduktes in seine Komponenten gelang in befriedigender Weise nur mittels Ionenaustauschchromatographie. Das Reaktionsrohprodukt wurde nach üblicher Weise von Neutralstoffen und Säuren befreit und auf einem sauren

Ionenaustauscher fixiert. Durch Gradienten-Elution mit Ameisensäure konnte bei niedriger Normalität Ausgangsmaterial und sein Acetylierungsprodukt vollständig abgetrennt werden. Bei höherer Normalität erfolgte dann fast gleichzeitig die Elution des Tropasäure- und Acetyltropasäureesters. Es hat sich dann ergeben, daß die für die partielle Hydrolyse von Acetyltropasäuretropinester zu Atropin verwendeten Methoden bei den entsprechenden Azoniaspiranen nicht anwendbar sind, da unter diesen Bedingungen auch vollständige Esterhydrolyse in recht beachtlichem Umfang eintritt. Eine partielle Hydrolyse der Acetyltropasäureester obiger Azoniaspirane ließ sich in der gewünschten Weise dann erreichen, wenn man den auf dem Ionenaustauscher fixierten Acetyltropasäureester in Ameisensäure höherer Normalität etwa 24 Stunden stehen läßt und dann mit Ameisensäure gleicher Normalität eluiert. Nach dem Eindampfen des Eluates im Vakuum und Versetzen des Rückstandes mit einem ganz geringen Überschuß an verdünnter Salzsäure lassen sich die entsprechenden Tropasäureester in Form des Chlorids kristallisieren. Die Verwendung von Bromwasserstoffsäure an Stelle von Salzsäure hatte ursprünglich zu schwerer kristallisierbaren Verbindungen geführt.

Die wichtigsten physikalischen Eigenschaften der dargestellten Ester-chloride sind in nachstehender Tabelle wiedergegeben.

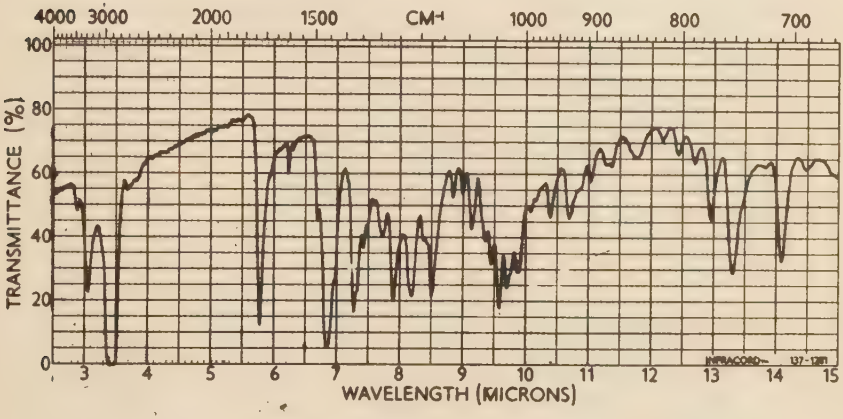
Tabelle Nr. 1



Verbindung	Konfiguration am C_3	- R -	Fp	R_F
X	α	$-(CH_2)_4-$	205-207°	0,70
XI	ß	$-(CH_2)_4-$	212-215°	0,63
XII	α	$-(CH_2)_5-$	216-218°	0,66
XIII	α	$-CH_2-C_6H_4-CH_2-$ (ortho)	182-183°	0,67

Das IR-Spektrum von X läßt eindeutig eine Esterbande bei 1724 cm^{-1} und eine schwächere Bande bei 3475 cm^{-1} erkennen, die der primären alkoholischen Gruppe des Tropasäureesters entsprechen dürfte. Auffallend ist nun, wie bereits erwähnt wurde (vgl. S. 11), daß die bei der entsprechenden unveresterten Verbindung I im IR-Spektrum vorhandene, scharfe Bande bei 3265 cm^{-1} hier, geringfügig kürzerwellig verschoben (3280 cm^{-1}), mit praktisch gleicher Intensität wieder auftritt.

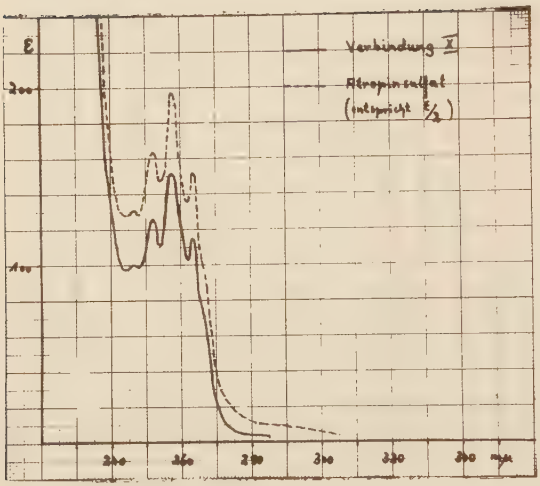
Spektrum Nr. 7



Azoniaspiro[3α-tropoyloxy-nortropan-8,1'-pyrrolidin]-chlorid (Nujol)

Die Richtigkeit der Struktur von Verbindung X braucht wegen einer noch fehlenden Erklärung für jene Bande nicht als fraglich angesehen werden, da bei der Hydrolyse von Verbindung X sowohl in methanolisch-wäßriger Ammoniakflüssigkeit bei Raumtemperatur als auch in methanolischer Kalilauge bei 60° Verbindung I wieder zurückgebildet wird. Außerdem entspricht auch das UV-Spektrum von Verbindung X in seinem Verlauf genau dem der Tropasäure, und da der Azoniaspirorest als solcher keinen Beitrag zum UV-Spektrum der Verbindung X erwarten läßt, darf der gleichartige Verlauf der beiden Absorptionskurven als Beweis dafür angesehen werden, daß auch die Tropasäure als solche unverändert in dem Ester vorliegt.

UV-Spektrum Nr. 1



$(Atropin)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot H_2O$:
$c = 1,21 \cdot 10^{-3}$ Mol/ 1 H_2

Verbindung X :
$c = 2,24 \cdot 10^{-3}$ Mol/ 1 H_2

b) Darstellung von Mandelsäureestern:

Für die direkte Umsetzung der Azoniaspirane I, VII und VIII mit Acetylmandelsäurechlorid waren die in der Bromid-Form vorliegenden Verbindungen nicht geeignet, da bei der Isolierung der Ester als Chloride diese meist durch kleinere Mengen an schwer abtrennbarem Spirobromid verunreinigt war. Es hat sich als vorteilhaft herausgestellt, obige Verbindungen deshalb vor der Veresterung durch die bereits genannte Ionenaustausch-Methode (vgl. S. 22) in die Chlorid-Form überzuführen, oder bereits bei der Azoniaspirozyklisierung an Stelle des Dibromalkans die entsprechende Dichlorverbindung einzusetzen.

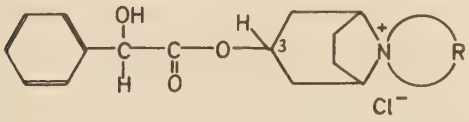
Die Darstellung der Mandelsäureester der Azoniaspirane des Nortropins erfolgte in der Weise, daß die als Chloride vorliegenden Verbindungen I, VII und VIII mit Acetylmandelsäurechlorid 5-6 Stdn. im Vakuum (14 Torr) auf 100° bzw. 145° erhitzt wurden. Das jeweilige Reaktionsrohprodukt zeigte papierchromato-

graphisch im wesentlichen ein ähnliches Bild wie bei der Umsetzung mit Acetyltropasäurechlorid; auch hierbei kam es offenbar zu einer recht beachtlichen Umesterung unter Bildung von acetyliertem Ausgangsmaterial.

Die Abtrennung des Acetylmandelsäureesters aus dem Reaktionsrohprodukt gelang durch einfache kontinuierliche Extraktion des wasserlöslichen Anteils bei p_H 6,8 mit Chloroform. Die Überführung der Acetylmandelsäureester in die entsprechenden entacetylierten Verbindungen mittels konzentrierter Salzsäure machte bei diesem Estertyp keine größere Schwierigkeit.

Die wichtigsten physikalischen Eigenschaften der dargestellten Mandelsäureester sind in nachstehender Tabelle einander gegenübergestellt.

Tabelle Nr. 2



Verbindung	Konfiguration am C_3	- R -	Fp	R_F
XIV	α	$-(CH_2)_4-$	196-198°	0,50
XV	α	$-(CH_2)_5-$	208-210°	0,55
XVI	α	$-CH_2-C_6H_4-CH_2-$ (ortho)	252-254°	0,67

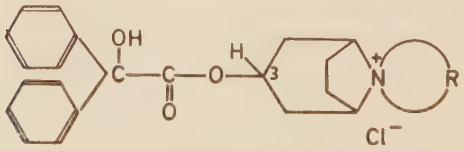
c) Darstellung von Benzilsäureestern:

Eine analoge Umsetzung der Azoniaspirane des Nortropins mit Acetylbenzilsäurechlorid ließ nur in geringer Ausbeute den gewünschten Ester entstehen; papierchromatographisch konnte gezeigt werden, daß es bei solchen Umsetzungen in weit größerem Umfang als bei obigen Estertypen zu jener Umesterung kommt, und infolgedessen der entsprechende Benzilsäureester jeweils nur in sehr geringen Mengen entsteht.

Wenn man an Stelle von Acetylbenzilsäurechlorid α-Chlordiphenylessigsäurechlorid mit den in der Chlorid-Form vorliegenden Verbindungen I, VII und VIII 5 Stunden lang bei 160-165° zusammenschmilzt, entsteht nur der entsprechende Chlordiphenylessigsäureester, der sich aus wäßriger Lösung durch kontinuierliche Essigesterextraktion von nichtumgesetztem Ausgangsmaterial abtrennen läßt und hierbei gleichzeitig durch Austausch von Chlor gegen Hydroxyl in den gewünschten Benzilsäureester übergeht.

Die physikalischen Eigenschaften der erhaltenen Benzilsäureester sind in nachstehender Tabelle zusammengestellt.

Tabelle Nr. 3



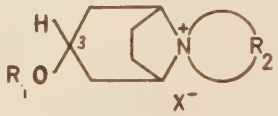
Verbindung	Konfiguration am C_3	- R -	Fp	R_F
XVII	α	$-(CH_2)_4-$	255-257°	0,70
XVIII	α	$-(CH_2)_5-$	244-246°	0,69
XIX	α	$-CH_2-C_6H_4-CH_2-$ (ortho)	265-267°	0,68

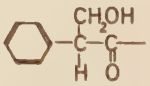
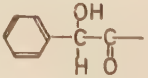
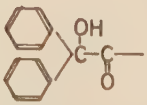
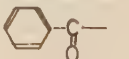
Im Rahmen der pharmakologischen Untersuchungen veresterter Azoniaspirane interessierte auch der Ester einer rein aromatischen Säure. Es wurde deshalb Verbindung I in der Chlorid-Form mit Benzoylchlorid bei 100-105° umgesetzt. Die Isolierung des entstandenen Azoniaspiro [3α-benzoyloxynortropan-8, 1'-pyrrolidin]-chlorids (XX) bereitete keine besonderen Schwierigkeiten.

V. Pharmakologische Untersuchung der dargestellten Azoniaspirane +)

Die zu pharmakologischen Untersuchungen herangezogenen Azoniaspirane sind der besseren Übersichtlichkeit wegen dem Folgenden tabellarisch vorangestellt:

Tabelle Nr. 4



Verbindung	R_1	R_2	X^-	Konfiguration am C_3-Atom
I	H	$-(CH_2)_4-$	Br^-	α
VI	H	$-(CH_2)_4-$	Br^-	ß
VII	H	$-(CH_2)_5-$	Br^-	α
VIII	H	$-CH_2 \cdot C_6H_4 \cdot CH_2-$ (ortho)	Br^-	α
X		$-(CH_2)_4-$	Cl^-	α
XI		$-(CH_2)_4-$	Cl^-	ß
XII		$-(CH_2)_5-$	Cl^-	α
XIII		$-CH_2 \cdot C_6H_4 \cdot CH_2-$ (ortho)	Cl^-	α
XIV		$-(CH_2)_4-$	Cl^-	α
XV		$-(CH_2)_5-$	Cl^-	α
XVI		$-CH_2 \cdot C_6H_4 \cdot CH_2-$ (ortho)	Cl^-	α
XVII		$-(CH_2)_4-$	Cl^-	α
XVIII		$-(CH_2)_5-$	Cl^-	α
XIX		$-CH_2 \cdot C_6H_4 \cdot CH_2-$ (ortho)	Cl^-	α
XX		$-(CH_2)_4-$	Cl^-	α

Da es sich bei den dargestellten Azoniaspiranen um Verbindungen handelt, die gewisse strukturelle Beziehungen sowohl zum Atropin als auch zum Scopolaminbrombutylat aufweisen, war es naheliegend, diese beiden Verbindungen als Vergleichssubstanzen in die Versuchsreihen einzubeziehen. Die ausgezeichnete spasmolytische Wirkung beider Vergleichssubstanzen ist bekannt; das Scopolaminbrombutylat besitzt als Vergleichssubstanz zudem noch den Vorzug, daß die bekannten und unerwünschten Nebenwirkungen des Atropins auf Speichelsekretion und Pupillenweite des Auges hier abgeschwächt sind bzw. vollständig fehlen.

Es interessierte deshalb in erster Linie zunächst die spasmolytische Wirkung der dargestellten Verbindungen und damit im Zusammenhang auch die gegebenenfalls als Nebenwirkung zu wertende Beeinflussung von Speichelsekretion und Pupillenweite des Auges. Die pharmakologischen Untersuchungen zur Bestimmung der mydriatischen und sekretionshemmenden Wirkung wurde jedoch auf solche Verbindungen eingeschränkt, deren spasmolytische Wirksamkeit größenordnungsmäßig den Vergleichssubstanzen entsprach. Ausserdem wurden diese Verbindungen auch noch auf eine etwaige Potenzierung der Barbituratnarkose geprüft.

a) Prüfung auf spasmolytische Wirkung.

Die Beeinflussung des Acetylcholin-Spasmus am isolierten Meerschweinchendünndarm wurde nach vorheriger Applikation der zu prüfenden Substanz nach der Methode von MAGNUS [53] registriert. Einige Beispiele zeigen zwei Abbildungen (Nr. 1 und Nr. 2). Die Ergebnisse der getesteten Substanzen bringt die Tabelle Nr. 5.

+) Die pharmakologischen Untersuchungen wurden unter der Anleitung von Herrn Diplombiologen W. P i s k e r vorgenommen, dem ich an dieser Stelle dafür danken möchte.

Tabelle Nr. 5

Verbindung	Estertyp	Spasmolyse (Atropin = 100)
Atropinsulfat	Tropasäureester	100
Scopolaminbrombutylat		10
I	unverestert	0
VI		0
VII		0
VIII		0
X	Tropasäureester	≈ 110
XI		2
XII		10
XIII		10
XIV	Mandelsäureester	10
XV		1
XVI		0
XVII	Benzilsäureester	≈ 30
XVIII		≈ 30
XIX		10
XX	Benzoesäureester	0

Abbildung Nr. 1

(Erklärung zur Abb. 1 siehe Seite 39)

Isolierter Meerschweinchendünndarm:

1 = Acetylcholinchlorid

2 = 2,0 γ Scopolaminbrombutylat

3 = 0,2 γ Atropinsulfat

Abbildung Nr. 2

Isolierter Meerschweinchendünndarm:

1 = Acetylcholinchlorid

2 = 2,0 γ Scopolaminbrombutylat

3 = 0,2 γ Verbindung X

4 = 2,0 γ Verbindung XII

Die unveresterten Azoniaspirane des Nortropins bzw. Pseudonortropins sind demnach spasmolytisch unwirksam. Die daraus hergestellten Ester, vor allem die Tropasäure- und Benzilsäureester, erreichen die Wirkung der Vergleichssubstanzen; in einigen Fällen werden diese noch übertroffen. Bemerkenswert ist auch, daß eine Konfigurationsänderung am C_3-Atom des Tropanringes einen deutlichen Wirkungsabfall herbeiführt, wenn man von der α-Form zur ß-Form übergeht. So besitzt die Verbindung XI nur mehr etwa 1/50 der spasmolytischen Wirkung von der der stereoisomeren Verbindung X. Für die spasmolytische Wirkung der dargestellten Azoniaspirane sind offenbar ähnlich wie bei den Tropinestern hydroxylierte, araliphatische Carbonsäurekomponenten Voraussetzung, nachdem der Benzoesäureester von I (XX) völlig wirkungslos ist.

b) Prüfung auf sekretionshemmende Wirkung.

Es wurde die Dämpfung der durch Pilocarpin am Kaninchen hervorgerufenen Salivation durch gleichzeitige Applikation der zu prüfenden Substanz nach der Methode von EICHENBERGER und EMMRICH [55] ermittelt. Die Ergebnisse sind in nachstehender Tabelle zusammengefaßt.

Tabelle Nr. 6

Verbindung	Dosierung mg / kg / iv.	Pilocarpin-Hydrochlorid mg / kg / iv.	Sekretions-hemmung
Atropinsulfat	0,006	1,0	61,6 %
Scopolamin-brombutylat	0,15	1,0	50,7 %
X	0,006	1,0	37,6 %
XII	0,3	1,0	56,1 %
XVII	0,006	1,0	86,4 %
XVIII	0,3	1,0	72,1 %

Der Tabelle ist zu entnehmen, daß die sekretionshemmende Wirkung der untersuchten Azoniaspirane im Vergleich mit Atropin teilweise abgeschwächt oder auch verstärkt ist. Verbindung XII besitzt im Vergleich mit Scopolaminbrombutylat nur etwa die halbe sekretionshemmende Wirkung bei gleicher spasmolytischer Wirksamkeit.

c) Prüfung auf mydriatische Wirkung.

Es wurde die pupillenerweiternde Wirkung der zu prüfenden Verbindung auf das Mäuseauge im Vergleich mit Atropin und Scopolaminbrombutylat nach der Methode von PULEWKA [56] ermittelt. Die Ergebnisse sind in nachstehender Tabelle wiedergegeben.

Tabelle Nr. 7

Verbindung	Dosierung γ/kg/sc.	Zahl der Messwerte	Mittlere maximale Pupillenerweiterung (Ausgangswert = 100 %) %	nach Min.
Atropinsulfat	50	20	221	40
	100	20	260	60
Scopolamin-brombutylat	100	40	123	40
	200	40	134	40
X	10	20	122	20
	20	20	153	40
	50	20	185	40
	100	20	207	20
	200	20	267	40
XII	50	20	110	40
	100	20	114	40
XVII	30	20	198	40
	60	20	244	40
XVIII	30	20	142	40
	60	20	147	40

Die Untersuchungen lassen erkennen, daß bei Berücksichtigung der Dosierung die mydriatische Wirkung der geprüften Substanzen im Vergleich mit Atropin, von einer einzigen Ausnahme abgesehen, teilweise abgeschwächt ist oder praktisch vollständig fehlt. Bemerkenswert ist zumindest, daß Verbindung XII hier, wie auch bei der Prüfung auf sekretionshemmende Wirkung, bei einer immerhin recht beachtlichen spasmolytischen Wirksamkeit jene unerwünschten Nebenwirkungen des Atropins nicht mehr besitzt.

d) Prüfung auf Potenzierung der Barbituratnarkose.

Die Potenzierung der Barbituratnarkose wurde mit dem Seitenlagetest nach THEOBALD und DOMENJOZ [57] an der Maus ermittelt. Nach vorheriger Applikation der zu prüfenden Substanz wurde festgestellt, in welcher Weise sie die normale Dauer der Inactin-Narkose beeinflußt. Die Ergebnisse sind tabellarisch zusammengestellt.

Tabelle Nr. 8

Verbindung	Dosierung mg/kg/s.c.	70 mg/kg/i.p. Inactin nach Min.	Narkose-dauer in Min.	Anzahl der Tier in Seitenlage in %
-	-	0	19,0	66,7
Atropinsulfat	20	30	114,3	100,0
Scopolamin-brombutylat	20	30	34,1	57,0
X	20	30	13,6	50,0
XII	20	30	8,2	46,7
XVII	20	30	12,8	60,0
XVIII	20	30	55,7	100,0

Während die Dauer der Barbituratnarkose an der Maus durch Atropin um etwa das 6fache erhöht wird, vermögen die geprüften Verbindungen X, XII und XVII die Narkosedauer praktisch nicht zu beeinflussen. Die Verbindung XVIII macht insofern eine gewisse Ausnahme, als sie ziemlich toxisch zu sein scheint; schon nach Applikation dieser Verbindung kommen 20 % der Tiere ad exitum, weitere 33 % nach der Inactininjektion während der Seitenlage.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß es sich bei einem Teil der dargestellten Azoniaspirane um pharmakologisch interessante Verbindungen handelt, deren spasmolytische Wirksamkeit im Bereich des zum Vergleich herangezogenen Atropins und Scopolaminbrombutylats liegt. Außerdem sind gewisse Nebenwirkungen, wie sie vom Atropin her bekannt sind, bei diesen Verbindungen nur mehr in abgeschwächter Form feststellbar oder sie fehlen praktisch vollständig.

C. EXPERIMENTELLER TEIL

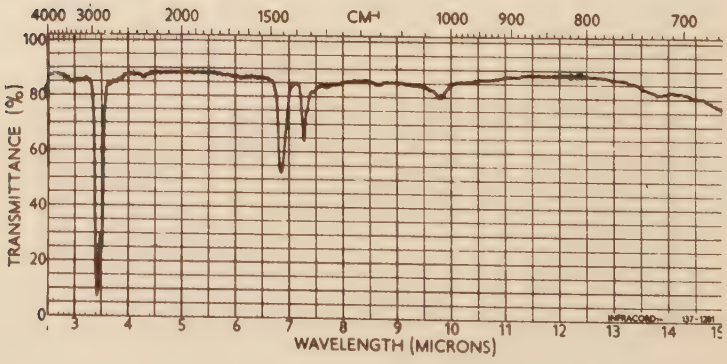
Allgemeine Bemerkungen

1. Die Schmelzpunkte der unveresterten Azoniaspiroverbindungen wurden in einem auf 200° vorgeheizten Metallblock bestimmt, die Schmelzpunkte der veresterten und der übrigen Verbindungen mit dem Schmelzpunktsbestimmungsapparat nach KOFLER ermittelt.

2. Die Elementaranalysen wurden in den mikroanalytischen Laboratorien Dr. F. Pascher, Bonn, und A. Bernhardt, Mülheim/Ruhr, ausgeführt. Wenn nicht anders angegeben, wurden die Substanzen 3 Stdn. bei 100° im Vakuum (14 Torr) getrocknet.

3. Die IR-Spektren wurden mit dem Perkin-Elmer-Spektrographen "Infracord" in Nujol aufgenommen. Die Nujol-banden zeigt nachstehendes Spektrum.

Spektrum Nr. 8



Nujol

4. Papierchromatographie

Die angegebenen R_F-Werte sämtlicher Verbindungen wurden unter gleichen Bedingungen ermittelt. Als Vergleichssubstanzen wurden Nortropin, Atropin-sulfat und Scopolaminbrombutylat eingesetzt.

Versuchsbedingungen:
Lösungsmittelsystem: n-Butanol-Eisessig-Wasser (4+1+5),
Methode: aufsteigend,
Papier: SCHLEICHER & SCHÜLL, Nr. 2043a,
Temperatur: 12^{o},
Laufzeit: 16 Stunden,
Sprühreagenz: Dragendorffs Reagenz nach THIES und REUTHER[58].

R_F-Werte der Vergleichssubstanzen:

Nortropin	:	0,46 ,
Atropin-sulfat	:	0,68 ,
Scopolaminbrombutylat	:	0,72 .

5. Papierelektrophorese

Für die papierelektrophoretischen Untersuchungen wurde 10 %ige Essigsäure (p_H 2,5) und frisch bereitete n/1o -Kalilauge (p_H 12,95) verwendet. Nach dem Auftragen der Substanzen in der Mitte entsprechender Papierstreifen (55 x 2,5 cm) wurde gleichmäßig mit Elektrolytflüssigkeit besprüht und zwischen Fließkarton leicht abgepreßt. Anschließend wurde 3 Stdn. bei 4,5 Volt/cm der Elektrophorese unterworfen; als elektrophoretische Beweglichkeit ist die unter diesen Bedingungen zurückgelegte Wegstrekke (Entfernung Startlinie-Substanzfront) in cm zu verstehen. Die benutzte Elektrophoreseapparatur erlaubte es, gleichzeitig vier Substanzen (4 Papierstreifen) vergleichend zu untersuchen.

6. Ausgangsmaterialien

Nortropin:

Das für die Azoniaspirozyklisierungen verwendete Nortropin wurde nach FINDLAY [50] durch Entmethylierung von Tropin mit Kaliumferricyanid dargestellt. Der Pikratschmelzpunkt lag bei 168-170° (Lit. Fp: 169-171°). R_F-Wert: 0,46.

Pseudonortropin:

Durch Kondensation von Benzylamin mit Acetondicarbonsäure und Succindialdehyd wurde nach ROBINSON-SCHÖPF [43,44] N-Benzylnortropinon erhalten, das durch eine von HANSLEY [46] modifizierte Reduktion nach BOUVEAULT-BLANC [47] mit nachfolgender katalytischer Entbenzylierung nach NADOR [48] zum Pseudonortropin umgesetzt wurde. Der Pikratschmelzpunkt lag bei 186-188° (Lit. Fp: 188°). R_F-Wert: 0,42.

Azoniaspiro[3α-hydroxynortropan-8, 1'-pyrrolidin]-bromid (I)

a) Umsetzung in Acetonitril-Methanol

2, 54 g Nortropin (20 mMol) und 6, 48 g 1, 4-Dibrombutan (30 mMol) werden in 20 ml Acetonitril-Methanol (1+1) 14 Tage auf 60° erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel abdestilliert und nach Zusatz von 10 ml Wasser wiederholt mit insgesamt 50 ml Äther ausgeschüttelt. Die verbleibende Wasserphase wird nach Behandlung mit Aktivkohle im Vakuum zur Trockne destilliert.

Nach Umkristallisation aus Isopropanol werden farblose Prismen vom Schmelzpunkt 312-314° (Zersetzung unter Aufschäumen, Dunkelfärbung ab 220°) erhalten, die sich in Wasser, Methanol und Äthanol gut lösen. In den übrigen gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln ist die Verbindung dagegen schwer löslich.

Ausbeute: 2, 52 g ; 48 % der Theorie.

R_F-Wert: 0, 36.

Papierelektrophoretische Beweglichkeit: 3, 6 cm (p_H 2, 5),
3, 5 cm (p_H 12, 9).

Elementaranalyse:

2, 784 mg ; 5, 205 mg CO_2 ; 1, 954 mg H_2O ,
3, 115 mg ; 0, 141 ccm N_2/25, 6°/759 mm Hg ,
3, 309 mg ; 1, 268 ccm 0, 01n-$AgNO_3$.

$C_{11}H_{20}BrNO$ (262, 20)	C %	H %	Br %	N %
Ber.:	50, 38	7, 69	30, 48	5, 35
Gef.:	51, 02	7, 85	30, 61	5, 17

b) Umsetzung in 70 %igem Alkohol in Gegenwart eines basischen Ionenaustauschers

1,3 g Nortropin (10,2 mMol) und 2,2 g 1,4-Dibrombutan (10,2 mMol) werden mit 20 ml 70 %igem Äthanol und 30 ml basischem Ionenaustauscher (MERCK III, OH^--Form), der vorher mit Alkohol gewaschen wird, 14 Stdn. unter Rühren auf 38-40° erwärmt. Nach beendeter Reaktion wird der Ionenaustauscher abfiltriert, mit insgesamt 30 ml abs. Alkohol gewaschen und das gesamte Filtrat mit verdünnter Bromwasserstoffsäure auf p_H 5 eingestellt. Nach Kohlebehandlung wird im Vakuum zur Trockne destilliert und der Rückstand aus Alkohol unter Ätherzusatz umkristallisiert. Das bei 311-314° unter Zersetzung schmelzende kristalline Produkt war papierchromatographisch mit der nach der vorherigen Methode gewonnenen Verbindung identisch, ebenso kam es beim Mischschmelzpunkt der beiden Verbindungen zu keiner Depression.

Ausbeute: 1,36 g ; 51 % der Theorie.

c) Überführung von I in das entsprechende Chlorid

2,50 g I (9,54 mMol) werden in 10 ml Wasser gelöst und einem basischen Ionenaustauscher (MERCK II, OH^--Form; Füllhöhe der Säule: 40 cm, Durchmesser der Säule: 2 cm) aufgesetzt. Nach Elution der freien Base mit Wasser wird das Eluat mit verdünnter Salzsäure neutralisiert und im Vakuum zur Trockne destilliert. Nach Umkristallisation des Rückstandes aus abs. Alkohol unter Zusatz von Äther werden farblose Prismen erhalten, die bei 292-294° schmelzen.

Ausbeute: 1,95 g ; 94 % der Theorie. R_F-Wert: 0,34.

Azoniaspiro [3α-hydroxynortropan-8, 1'-pyrrolidin] -chlorid

5, 98 g Nortropin (47 mMol) und 11, 94 g 1, 4-Dichlorbutan (94 mMol) werden in 20 ml Acetonitril-Methanol (1+1) 14 Tage auf 60° erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird entsprechend den bei Verbindung I gemachten Angaben aufgearbeitet.

Nach Umkristallisation aus Äthanol unter Ätherzusatz werden Prismen erhalten, die bei 293-295° (Zers.) schmelzen. Der Mischschmelzpunkt mit dem aus I dargestellten Azoniaspiro-Chlorid führte zu keiner Depression.

Die Löslichkeit entspricht den bei I gemachten Angaben.

Ausbeute: 5, 94 g ; 58 % der Theorie. R_F-Wert: 0, 34.

$C_{11}H_{2o}ClNO$ (217, 75).

1,4-Bis [nortropinyl-(8)]-butan (II)

33,8 g Diäthoxy-tetrahydrofuran (0,211 Mol) werden mit 450 ml n/10-Salzsäure 1 Stde. unter Rückfluß auf dem siedenden Wasserbad unter mehrmaligem Schütteln erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die gelb gefärbte Lösung durch Zugabe von 2n-Natronlauge auf p_H 5 eingestellt.

61,7 g Acetondicarbonsäure (0,422 Mol) werden in 250 ml Wasser gelöst und bis p_H 5 unter Kühlung 40 %ige Natronlauge zugesetzt.

119,8 g Zitronensäure (0,570 Mol) werden in 250 ml Wasser gelöst und mit 40 %iger Natronlauge auf p_H 5 eingestellt.

17,0 g Putrescin-dihydrochlorid (0,106 Mol) werden in 100 ml Wasser gelöst und bis p_H 5 mit 2n-Natronlauge versetzt.

Obige Lösungen werden in der angegebenen Reihenfolge vereinigt und mit Wasser auf ein Gesamtvolumen von 1,9 l gebracht. Nach erneutem Einstellen auf p_H 5 mit Hilfe von konz. Natronlauge bleibt der Ansatz 10 Tage bei 25° stehen.
Nach Behandlung mit Aktivkohle wird die goldgelbe Lösung (p_H 6,8) mit Soda alkalisch gemacht (p_H 11), mit Kochsalz gesättigt und mit insgesamt 6 l Äther ausgeschüttelt. Die verbleibende Ätherphase wird nach Trocknung mit Natriumsulfat zur Trockne destilliert. Als Rückstand verbleiben 21,0 g des rohen 1,4-Bis [nortropinonyl-(8)] -butans.

21,0 g des obigen Rohproduktes werden in 1,5 l Methanol gelöst, mit etwa 10 g Raney-Nickel versetzt, die Lösung mit Natronlauge auf p_H 11 eingestellt und unter Schütteln hydriert. Nach Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat auf ein Volumen von 100 ml eingeengt. Dabei kristallisiert der größte Teil der Substanz aus. Nach 24-stündigem Stehen

bei -20° wird das kristalline Produkt abfiltriert.
Nach Umkristallisation aus Wasser werden Kristalle vom Schmelzpunkt 206-208° erhalten, die in Alkoholen leicht löslich, in Wasser löslich und in den übrigen gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln schwer löslich sind.

Ausbeute: 12,20 g ; 37,5 % der Theorie, bez. auf Putrescin-dihydrochlorid.

R_F-Wert: 0,17.

Elementaranalyse:

2,494 mg ; 6,388 mg CO_2 ; 2,265 mg H_2O ,
3,033 mg ; 0,233 ccm N_2 / 26,5° / 759 mm Hg.

$C_{18}H_{32}N_2O_2$ (308,47)	C %	H %	N %
Ber.:	70,08	10,45	9,09
Gef.:	69,90	10,16	8,74

a) Überführung von II in das Dihydrobromid

617 mg II (2 mMol) werden in 20 ml Methanol gelöst, mit einem geringen Überschuß an Bromwasserstoffsäure versetzt und die Lösung zur Trockne destilliert.
Nach Umkristallisation aus Methanol unter Ätherzusatz werden Kristalle vom Schmelzpunkt 281-283° (Zersetzung) erhalten, die in Wasser und Methanol gut löslich sind.

Ausbeute: 903 mg ; 96 % der Theorie. R_F-Wert: 0,16.

$C_{18}H_{34}Br_2N_2O_2$ (470,32)

b) Umsetzung von II mit 1,4-Dibrombutan

154 mg II (0,5 mMol) und 162 mg 1,4-Dibrombutan (0,75 mMol) wurden in 8 ml Acetonitril-Methanol (1+ 1) 10 Tage auf 60° erwärmt. Die weitere Aufarbeitung des Ansatzes geschah analog den bei Verbindung I gemachten Angaben. Der dabei erhaltene Rückstand konnte nicht kristallin erhalten werden.

Papierchromatographisch konnten in dem Reaktionsprodukt 4 Dragendorff-positive Substanzen (R_F 0,03 ; 0,14 ; 0,22 und 0,29) nachgewiesen werden. Als Vergleichssubstanzen wurden Verbindung I (R_F 0,36), II-Dihydrobromid (R_F 0,16) und IIIa (R_F 0,14) eingesetzt.

1,4-Bis[nortropinyl-(8)]-butan-bis-jodäthylat (III)

500 mg 1,4-Bis[nortropinyl-(8)]-butan (1,62 mMol) und 5 ml Äthyljodid werden in einem Bombenrohr 2 Stdn. auf 160° erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird mit 100 ml Wasser-Äther (1+1) behandelt und die wäßrige Phase mit insgesamt 200 ml Äther ausgeschüttelt. Nach Behandlung mit Aktivkohle wird die Wasserphase im Vakuum zur Trockne destilliert.
Nach Umkristallisation aus wenig Wasser werden Kristalle vom Schmelzpunkt 302-304° (Zersetzung unter Aufschäumen; Dunkelfärbung ab 230°) erhalten, die in Wasser sehr gut, in Methanol und Äthanol gut und in den übrigen gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln schwer löslich sind.

Ausbeute: 689 mg ; 68,5 % der Theorie. R_F-Wert: 0,14.

Elementaranalyse:

4,095 mg ; 6,39 mg CO_2 ; 2,45 mg H_2O ,
6,126 mg ; 6,14 ccm 0,02n-$Na_2S_2O_3$.

$C_{22}H_{42}J_2N_2O_2$ (620,41)	C %	H %	J %
Ber.:	42,58	6,83	40,91
Gef.:	42,58	6,69	42,41

Überführung von III in die Bromid-Form (IIIa)

620 mg III (1,0 mMol) werden in wäßriger Lösung durch Ionenaustauscherpassage (MERCK II, OH^--Form ; Füllhöhe der Säule: 25 cm, Säulendurchmesser: 2,0 cm) in die freie Base übergeführt. Das Eluat wird mit einem geringen Überschuß an Bromwasserstoffsäure versetzt und zur Trockne destilliert.
Nach Umkristallisation aus Wasser unter Acetonzusatz erhält man die kristalline Substanz in praktisch theoretischer Ausbeute.

R_F-Wert: 0,14.

1,4-Bis[nortropinyl-(8)]-buten-(2)-dihydrobromid (IV)

1,27 g Nortropin (10 mMol) und 3,21 g 1,4-Dibrombuten-(2) (15 mMol; etwa 80 % trans-Form) werden in 20 ml Acetonitril-Methanol (1+1) 4 Tage auf 60° erwärmt. Das ausgefallene kristalline Produkt wird abfiltriert und mit wenig Acetonitril-Methanol (1+1) nachgewaschen. Das gelbbraune Filtrat wird im Vakuum zur Trockne destilliert, der Rückstand in 10 ml Wasser gelöst und die wäßrige Lösung nochmals mit insgesamt 50 ml Äther ausgeschüttelt. Die verbleibende Wasserphase wird nach Kohlebehandlung im Vakuum vom Lösungsmittel befreit, der Rückstand aus Wasser-Aceton umkristallisiert und mit obigem Kristallisat vereinigt. Nach wiederholter Umkristallisation aus Wasser-Aceton werden Platten vom Schmelzpunkt 286-288° (Zersetzung unter Aufschäumen) erhalten, die in Wasser und Methanol gut löslich sind.

Ausbeute: 998 mg ; 42,6 % der Theorie. R_F-Wert: 0,18.

Elementaranalyse:

2,830 mg ; 4,807 mg CO_2 ; 1,765 mg H_2O ,

3,383 mg ; 1,460 ccm 0,01n-$AgNO_3$.

$C_{18}H_{32}Br_2N_2O_2$ (468,30)	C %	H %	Br %
Ber.:	46,17	6,89	34,13
Gef.:	46,35	6,98	34,47

a) Überführung von IV in die freie Base

702 mg IV (1,5 mMol) werden in wäßriger Lösung über einen basischen Ionenaustauscher (MERCK II, OH^--Form ; Füllhöhe der Säule: 32 cm, Säulendurchmesser: 2,0 cm) in die freie Base übergeführt. Das wäßrige Eluat wird unter Stickstoffatmosphäre im Vakuum zur Trockne destilliert.

Nach Umkristallisation aus Wasser unter Acetonzusatz erhält man die Base der Verbindung IV in kristalliner Form in praktisch theoretischer Ausbeute. R_F-Wert: 0,19.

b) Umsetzung von IV in Form der freien Base mit 1,4-Dibrombuten-(2)

153 mg 1,4-Bis [nortropinyl-(8)]-buten-(2) (0,5 mMol) wurden mit 160 mg 1,4-Dibrombuten-(2) (0,75 mMol, etwa 80 % trans-Form) in 8 ml Acetonitril-Methanol (1+1) gelöst und 10 Tage auf 60° erwärmt. Die weitere Aufarbeitung des Ansatzes geschah analog den bei Verbindung I gemachten Angaben.

In dem hierbei erhaltenen, nichtkristallinen Produkt konnten papierchromatographisch 4 Dragendorff-positive Substanzen (R_F 0,02 ; 0,06 ; 0,10 und 0,20) nachgewiesen werden. Als Vergleichssubstanzen wurden die Verbindungen I (R_F 0,36), IIIa (R_F 0,14), IV (Dihydrobromid) (R_F 0,18) und V (R_F 0,32) eingesetzt.

Hydrierung von 1,4-Bis[nortropinyl-(8)]-buten-(2)-dihydrobromid (IV)

468 mg 1,4-Bis[nortropinyl-(8)]-buten-(2)-dihydrobromid (IV ; 1 mMol) werden in 50 ml Methanol-Wasser (1+1) gelöst und nach Zusatz von 200 mg vorhydrierter Palladium-Kohle bei 30° in einer Mikrohydrierapparatur hydriert. Nach Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff (20 Min.) wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat zur Trockne gebracht.
Nach Umkristallisation des Rückstandes aus Methanol werden prismatische Kristalle vom Schmelzpunkt 279-282° (Zersetzung) erhalten.

Ausbeute: 425 mg ; 91 % der Theorie. R_F-Wert: 0,17.

Der Mischschmelzpunkt des Hydrierungsproduktes mit II-Dihydrobromid ließ keine Depression erkennen, und auch papierchromatographisch war im Vergleich mit II-Dihydrobromid kein Unterschied festzustellen.

Azoniaspiro[3α-hydroxynortropan-8, 1'-pyrrolin Δ^3]-bromid (V)

6,36 g Nortropin (50 mMol) und 10,70 g 1,4-Dibrombuten-(2) (50 mMol; 70-80 % cis-Form) werden in 50 ml Acetonitril-Methanol (1+1) 8 Tage auf 60° erwärmt.
Es kommt zur Abscheidung eines kristallinen Produktes, das abfiltriert und aus Wasser unter Zusatz von Aceton umkristallisiert wird. Die bei 285-288° schmelzende Verbindung erwies sich durch ihr papierchromatographisches Verhalten und im Mischschmelzpunkt als identisch mit Verbindung IV.

Ausbeute: 680 mg. R_F-Wert: 0,18.

Das oben verbleibende Filtrat, das vier papierchromatographisch nachweisbare, Dragendorff-positive Substanzen enthält, wird im Vakuum zur Trockne gebracht und der Rückstand mit 20 ml Wasser und 20 ml Äther versetzt. Nach kräftigem Schütteln wird die wäßrige Phase noch zweimal mit je 30 ml Äther ausgeschüttelt und nach Kohlebehandlung erneut im Vakuum zur Trockne gebracht. Der Rückstand wird in 15 ml Isopropanol-Aceton (1+1) gelöst und an Aluminiumoxid (Al_2O_3- Brockmann; Füllhöhe der Säule: 38 cm, Durchmesser der Säule: 3 cm) unter Verwendung von Isopropanol-Aceton (1+1) chromatographiert. Nach einem Vorlauf von etwa 100 ml werden 170 Fraktionen zu je 5 ml abgenommen und papierchromatographisch auf ihre Zusammensetzung geprüft.
Der Rückstand der vereinigten Fraktionen 15 - 30 wird aus Aceton unter Zusatz von Petroläther kristallisiert. Die bei 73-75° schmelzende Verbindung dürfte mit N-(4-Hydroxybuten-(2)-yl)-nortropin identisch sein. Sie ist in Wasser, Alkoholen, Aceton und Äther löslich, in Petroläther löst sie sich schwer.

Ausbeute: 520 mg R_F-Wert: 0,53.

Elementaranalyse:

Trocknung: 20° , 18 Stdn., 14 Torr.

3,644 mg ; 8,90 mg CO_2 ; 3,16 mg H_2O ,

5,084 mg ; 0,315 ccm N_2/ 26°/ 757 mm Hg.

$C_{11}H_{19}NO_2$ (197,28)		C %	H %	N %
	Ber.:	66,96	9,71	7,10
	Gef.:	66,65	9,70	7,05

Die vereinigten Fraktionen 32 - 42 liefern nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels und Umkristallisieren des Rückstandes Verbindung IV (216 mg ; vgl. auch oben).

Die restlichen Fraktionen (44-170) werden vereinigt und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Nach Umkristallisation des Rückstandes aus Isopropanol unter Zusatz von Äther wird das Azoniaspiro [3α-hydroxynortropan-8, 1'-pyrrolinΔ^3] -bromid (V) in Form von hygroskopischen Prismen erhalten, die bei 241-243° (Zersetzung unter Aufschäumen; Dunkelfärbung ab 200°) schmelzen.

Ausbeute: 2,40 g ; 27 % d. Theorie +). R_F-Wert: 0,32.

+) Die wiedergewonnene Menge an Nortropin (s. unten) wurde berücksichtigt.

Elementaranalyse:

4,220 mg ; 7,92 mg CO_2 ; 2,65 mg H_2O ,

13,410 mg ; 2,66 ccm 0,02n-$AgNO_3$.

$C_{11}H_{18}BrNO$ (260,19)		C %	H %	Br %
	Ber.:	50,77	6,98	30,72
	Gef.:	51,22	7,03	31,71

Im Anschluß an die Elution mit Isopropanol-Aceton läßt sich mit Methanol (400 ml) eine weitere Substanz abtrennen, die nach Umkristallisation aus Äthanol bei 272-274° schmilzt. Der Mischschmelzpunkt mit Nortropin-Hydrobromid führte zu keiner Depression; ebenso ergab sich papierchromatographisch kein Unterschied.

Ausbeute: 3,26 g R_F-Wert: 0,37.

Hydrierung von Azoniaspiro[3α-hydroxynortropan-8, 1'-pyrrolinΔ^3]-bromid (V)

273 mg Azoniaspiro[3α-hydroxynortropan-8, 1'-pyrrolinΔ^3]-bromid (V ; 1, 05 mMol) werden in 50 ml Methanol-Wasser (1+1) gelöst und nach Zusatz von 200 mg vorhydrierter Palladium-Kohle bei 30° in einer Mikrohydrierapparatur hydriert. Nach Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff (10 Min.) wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat zur Trockne gebracht.
Der Rückstand wird aus Methanol unter Ätherzusatz kristallisiert. Die prismatischen Kristalle schmelzen bei 311-314° (Zersetzung).

Ausbeute: 257 mg ; 94 % der Theorie. R_F-Wert: 0, 36.

Der Mischschmelzpunkt mit I führte zu keiner Depression; auch papierchromatographisch war das Hydrierungsprodukt mit Verbindung I identisch.

Azoniaspiro[3ß-hydroxynortropan-8,1'-pyrrolidin]-bromid (VI)

5,09 g Pseudonortropin (40 mMol) und 12,96 g 1,4-Dibrombutan (60 mMol) werden in 40 ml Acetonitril-Methanol 8 Tage auf 60° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wird analog den bei Verbindung I gemachten Angaben aufgearbeitet.

Nach Umkristallisation aus Äthanol unter Ätherzusatz erhält man Prismen, die bei 313-315° (Zersetzung; Dunkelfärbung ab 220°) schmelzen. Der Mischschmelzpunkt mit Verbindung I macht eine Depression wahrscheinlich. Die Verbindung besitzt ähnliche Löslichkeitseigenschaften wie Verbindung I.

Ausbeute: 4,65 g ; 44 % der Theorie. R_F-Wert: 0,32.

Papierelektrophoretische Beweglichkeit: 4,9 cm (p_H 2,5),
5,9 cm (p_H 12,9).

Elementaranalyse:

4,090 mg ; 7,53 mg CO_2 ; 2,78 mg H_2O.

34,970 mg ; 6,73 ccm 0,02n-$AgNO_3$.

$C_{11}H_{20}BrNO$ (262,20)		C %	H %	Br %
	Ber.:	50,38	7,69	30,48
	Gef.:	50,24	7,61	30,75

Azoniaspiro[3α-hydroxynortropan-8, 1'-piperidin]-bromid (VII)

a) Umsetzung in Acetonitril-Methanol

5, 09 g Nortropin (40 mMol) und 13, 80 g 1, 5-Dibrompentan (60 mMol) werden in 50 ml Acetonitril-Methanol (1+1) 14 Tage auf 60° erhitzt. Die Aufarbeitung des Ansatzes geschieht analog den bei der Verbindung I gemachten Angaben.
Nach Umkristallisation aus Isopropanol werden Prismen vom Schmelzpunkt 313-315° (Zersetzung unter Aufschäumen, Dunkelfärbung ab 230°) erhalten, deren Löslichkeit weitgehend der von Verbindung I entspricht.

Ausbeute: 5, 36 g ; 49 % der Theorie. R_F-Wert: 0, 43.

Papierelektrophoretische Beweglichkeit: 3, 8 cm (p_H 2, 5),
4, 5 cm (p_H 12, 9).

Elementaranalyse:

2, 963 mg ; 5, 683 mg CO_2 ; 2, 136 mg H_2O ,
3, 046 mg ; 0, 137 ccm N_2 / 26° / 754 mm Hg ,
3, 702 mg ; 1, 305 ccm 0, 01n-$AgNO_3$.

$C_{12}H_{22}BrNO$ (276, 23)	C %	H %	Br %	N %
Ber.:	52, 18	8, 03	28, 93	5, 08
Gef.:	52, 34	8, 07	28, 17	5, 09

b) Umsetzung in 70 %igem Alkohol in Gegenwart eines basischen Ionenaustauschers

1, 27 g Nortropin (10 mMol) und 2, 30 g 1, 5-Dibrompentan (10 mMol) werden mit 30 ml 70 %igem Äthanol in Gegenwart von 30 ml basischem Ionenaustauscher (MERCK III, OH^--Form) 16 Stdn. unter Rühren auf 35-40° erwärmt. Das Reaktionsgemisch wird entsprechend den bei der Verbindung I gemachten Angaben aufgearbeitet.
Nach Umkristallisation aus Isopropanol werden bei 314-316° unter Zersetzung schmelzende Prismen gewonnen, die mit dem unter a)

beschriebenen Produkt identisch sind.

Ausbeute: 1,51 g ; 55 % der Theorie. R_F-Wert: 0,43.

c) Überführung von VII in das entsprechende Chlorid

1,38 g Azoniaspiro [3α-hydroxynortropan-8, 1'-piperidin]-bromid (VII ; 5 mMol) werden in 8 ml Wasser gelöst und einem basischen Ionenaustauscher (MERCK II, OH^--Form; Füllhöhe der Säule: 40 cm, Säulendurchmesser: 2 cm) aufgesetzt. Nach Elution der freien Base mit Wasser wird das Eluat mit verdünnter Salzsäure auf p_H 6 eingestellt und im Vakuum zur Trockne gebracht.

Nach Umkristallisation des Rückstandes aus Äthanol unter Zusatz von Äther werden Prismen erhalten, die bei 274-276° (Zers.) schmelzen.

Ausbeute: 1,11 g ; 96 % der Theorie. R_F-Wert: 0,39.

Azoniaspiro[3α-hydroxynortropan-8,1'-piperidin]-chlorid

6,36 g Nortropin (50 mMol) und 14,10 g 1,5-Dichlorpentan (100 mMol) werden in 50 ml Acetonitril-Methanol (1+1) 14 Tage auf 60° erhitzt und das Reaktionsgemisch entsprechend den bei der Verbindung I gemachten Angaben aufgearbeitet.
Nach Umkristallisation aus Äthanol unter Essigesterzusatz werden Prismen erhalten, die bei 274-276° (Zersetzung) schmelzen. Der Mischschmelzpunkt mit dem aus VII dargestellten Azoniaspiro-Chlorid führte zu keiner Depression. Die Löslichkeit dieser Verbindung entspricht weitgehend der von Verbindung I.

Ausbeute: 5,22 g ; 45 % der Theorie. R_F-Wert: 0,39.

$C_{12}H_{22}ClNO$ (231,77)

Azoniaspiro [3α-hydroxynortropan -8, 2'-isoindolin]-bromid (VIII)

3, 56 g Nortropin (28 mMol) und 11, 09 g o-Xylylenbromid (42 mMol) werden in 40 ml Acetonitril-Methanol (1+1) 10 Tage auf 60° erwärmt. Das Reaktionsgemisch wird analog den bei Verbindung I gemachten Angaben aufgearbeitet. Nach Umkristallisation aus Äthanol unter Essigesterzusatz erhält man Prismen, die bei 254-256° (Zersetzung; Dunkelfärbung ab 210°) schmelzen.

Ausbeute: 4, 26 g ; 49 % der Theorie. R_F-Wert: 0, 54.

Papierelektrophoretische Beweglichkeit: 3, 7 cm (p_H 2, 5),
4, 1 cm (p_H 12, 9).

Elementaranalyse:

3, 095 mg ; 6, 572 mg CO_2 ; 1, 806 mg H_2O ,
3, 040 mg ; 0, 118 ccm N_2 / 25° / 757 mm Hg ,
3, 690 mg ; 1, 201 ccm 0, 01n-$AgNO_3$.

$C_{15}H_{20}BrNO$ (310, 25)	C %	H %	Br %	N %
Ber.:	57, 70	7, 10	25, 59	4, 49
Gef.:	58, 06	6, 50	25, 76	4, 52

Überführung von VIII in das entsprechende Chlorid

3, 10 g VIII (10 mMol) werden in wäßriger Lösung durch Ionenaustauscherpassage (MERCK II, OH^--Form; Füllhöhe der Säule: 46 cm, Säulendurchmesser: 3 cm) in die freie Base übergeführt. Das Eluat wird mit einem geringen Überschuß an Salzsäure versetzt und zur Trockne destilliert.
Nach Umkristallisation aus Äthanol unter Essigesterzusatz erhält man die kristalline Substanz in praktisch theoretischer Ausbeute.

R_F-Wert: 0, 51.

Azoniaspiro [3α-hydroxynortropan-8, 1'-(2'-methyl)-pyrrolidin] - bromid (IX)

2, 54 g Nortropin (20 mMol) und 6, 90 g 1, 4-Dibrompentan (30 mMol) werden in 20 ml Acetonitril-Methanol (1+1) 16 Tage auf 60° erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion wird das abgeschiedene kristalline Produkt abgetrennt, das mit Nortropinhydrobromid identisch ist. Das Filtrat wird analog den bei Verbindung I gemachten Angaben aufgearbeitet.

Nach fraktionierter Umkristallisation aus Äthanol unter Ätherzusatz werden stets Rhomben erhalten, die bei 292-295° (Zersetzung; Dunkelfärbung ab 220°) schmelzen. Die Löslichkeit dieser Verbindung entspricht den bei Verbindung I gemachten Angaben.

Ausbeute: 2, 28 g ; 41 % der Theorie. R_F-Wert: 0, 38.

Elementaranalyse:

4, 555 mg ; 8, 68 mg CO_2 ; 3, 22 mg H_2O ,

26, 270 mg ; 4, 74 ccm 0, 02n-$AgNO_3$.

$C_{12}H_{22}BrNO$ (276, 23)	C %	H %	Br %
Ber.:	52, 18	8, 03	28, 93
Gef.:	52, 00	7, 91	28, 83

Versuche zur Auftrennung von Verbindung IX in geometrische Isomere

a) durch Ionenaustauschchromatographie

220 mg IX (0,8 mMol) wurden in 2 ml Wasser gelöst und die Lösung einem sauren Ionenaustauscher (MERCK I, H^+-Form; Füllhöhe der Säule: 42 cm, Durchmesser der Säule: 1,5 cm) aufgesetzt. Zunächst wurde so lange mit Wasser eluiert, bis das Eluat bromidfrei war; anschließend wurden durch Gradienten-Elution (400 ml Wasser ⟶ 400 ml 5n-Salzsäure) 150 Fraktionen zu je 5 ml abgenommen.

Papierchromatographisch war in den Fraktionen 70-110 Verbindung IX nachweisbar; Unterschiede im R_F-Wert von Verbindung IX waren von Fraktion zu Fraktion nicht zu erkennen.

Die Fraktionen 70-75 (Anfangsfraktionen) wurden vereinigt und mittels eines basischen Ionenaustauschers in üblicher Weise von Chlorid-Ionen befreit. Nach Neutralisation des basisch reagierenden, wäßrigen Eluats mit verdünnter Bromwasserstoffsäure wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand aus Äthanol-Äther kristallisiert. Das bei 291-293° (Zersetzung) schmelzende kristalline Produkt ließ im Gemisch mit Verbindung IX keine Depression erkennen.

Ausbeute: 12,6 mg. R_F-Wert: 0,38.

In gleicher Weise wurden die Endfraktionen 96-110 aufgearbeitet. Nach Kristallisation aus Äthanol-Äther wurde eine bei 289-291° unter Zersetzung schmelzende Verbindung erhalten, die im Gemisch mit Verbindung IX zu keiner Schmelzpunktsdepression führte.

Ausbeute: 11,6 mg. R_F-Wert: 0,38.

b) durch Adsorptionschromatographie an Aluminiumoxid

440 mg IX (1,6 mMol) wurden in 4 ml Wasser gelöst, einem basischen Ionenaustauscher (MERCK II, OH^--Form) aufgesetzt und mit Wasser eluiert. Das stark basisch reagierende Eluat wurde im Vakuum unter Stickstoffatmosphäre vorsichtig eingedampft, der Rückstand in 6 ml Methanol-Aceton (2+1) gelöst und an Aluminiumoxid (Al_2O_3-Brockmann; Füllhöhe der Säule: 45 cm, Durchmesser der Säule: 2 cm) unter Verwendung von Methanol-Aceton (2+1) als Elutionsmittel chromatographiert. Es wurden insgesamt 90 Fraktionen zu je 5 ml gewonnen. Papierchromatographisch war in den Fraktionen 26-80 Verbindung IX nachweisbar. Unterschiede im R_F-Wert waren von Fraktion zu Fraktion nicht zu erkennen.
Die Fraktionen 26-28 (Anfangsfraktionen) wurden vereinigt, das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand mit der berechneten Menge Bromwasserstoffsäure versetzt und erneut im Vakuum zur Trockne gebracht. Der Rückstand wurde aus Äthanol-Äther umkristallisiert; das hierbei erhaltene kristalline Produkt stimmte im Schmelzpunkt [290-292°; (Zers.)], Mischschmelzpunkt und R_F-Wert mit dem Ausgangsmaterial überein.

Ausbeute: 12,9 mg. R_F-Wert: 0,38.

In gleicher Weise wurde mit den Endfraktionen 73-80 verfahren. Es wurde ein bei 286-288° unter Zersetzung schmelzendes kristallines Produkt erhalten, das im Gemisch mit Ausgangsmaterial zu keiner Depression des Schmelzpunktes führte.

Ausbeute: 13,2 mg. R_F-Wert: 0,38.

Versuch zur Racemattrennung von Verbindung IX mit Hilfe von α-Brom-(+)-campher-π-sulfonsäure

1,44 g IX (5,22 mMol) wurden in 10 ml Wasser gelöst, einem basischen Ionenaustauscher (MERCK II, OH^--Form, Füllhöhe der Säule: 48 cm, Durchmesser der Säule: 2 cm) aufgesetzt und mit Wasser eluiert. Das stark basisch reagierende Eluat wurde mit einer wäßrigen Lösung von α-Brom-(+)-campher-π-sulfonsäure auf p_H 5 eingestellt und die Lösung im Vakuum zur Trockne destilliert.
Der Rückstand wurde aus Äthanol unter Ätherzusatz fraktioniert kristallisiert. Die erhaltenen kristallinen Fraktionen (Fp 187-189°) waren durch den R_F-Wert (0,61) nicht unterscheidbar.

Gesamtausbeute: 2,32 g ; 88 % der Theorie.

0,58 g von den am Anfang erhaltenen Kristallfraktionen wurden in 5 ml Wasser gelöst und analog den oben gemachten Angaben mittels eines basischen Ionenaustauschers in die freie Base übergeführt, deren wäßrige Lösung durch Zusatz von Bromwasserstoffsäure auf p_H 6 eingestellt und dann im Vakuum zur Trockne gebracht wurde. Nach dem Umkristallisieren des Rückstandes aus Äthanol-Äther wurde ein bei 287-289° unter Zersetzung schmelzendes Produkt erhalten, das optisch inaktiv war (c=10,2 mg/ccm; l = 1dm; $[\alpha]_D^{20} = 0$).
In gleicher Weise wurden 0,58 g von den am Ende erhaltenen Kristallfraktionen aufgearbeitet. Nach Kristallisation aus Äthanol-Äther erwies sich auch dieses Produkt als optisch inaktiv (c=9,6 mg/ccm; l=1 dm; $[\alpha]_D^{20} = 0$).

Azoniaspiro[3α-tropoyloxy-nortropan-8, 1'-pyrrolidin]-chlorid (X)

2,62 g Azoniaspiro[3α-hydroxynortropan-8, 1'-pyrrolidin]-bromid (I ; 10 mMol) und 4,53 g Acetyl-d,l-tropasäurechlorid (20 mMol) werden 5 Stdn. auf 100-110° erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird am Anfang wiederholt durchgerührt. Das gelbbraune, harzige Reaktionsprodukt wird in 20 ml Wasser-Äther (1+1) aufgenommen und die wäßrige Phase mehrmals mit insgesamt 50 ml Äther ausgeschüttelt. Die auf ein Volumen von 5 ml konzentrierte Wasserphase wird einem sauren Ionenaustauscher (Rohagit S 7447, H^+-Form; Füllhöhe der Säule: 38 cm, Säulendurchmesser: 3 cm) aufgesetzt und so lange mit Wasser eluiert, bis das Eluat halogenfrei ist.
Durch Gradienten-Elution mit Ameisensäure (100 ml 2n-Ameisensäure ⟶ 100 ml 4n-Ameisensäure; 100 ml 4n-Ameisensäure ⟶ 100 ml 6n-Ameisensäure) werden 20 Fraktionen zu je 20 ml abgenommen, die, wie sich papierchromatographisch zeigen läßt, nichtumgesetztes Ausgangsmaterial (I) und dessen Acetylverbindung enthalten. Die Gradienten-Elution wird für 24 Stunden unterbrochen und dann erst fortgesetzt (100 ml 6n-Ameisensäure ⟶ 100 ml 8n-Ameisensäure). Anschließend wird noch mit 300 ml 8n-Ameisensäure weitereluiert. Die hierbei gewonnenen Fraktionen 7-22 enthalten in papierchromatographisch reiner Form den entsprechenden Tropasäureester. Anschließende Elution mit 200 ml 10n- und 200 ml 12n-Ameisensäure liefert nur noch geringe Mengen des entsprechenden Acetyltropasäureesters.
Die Fraktionen 7-22 werden vereinigt und das Lösungsmittel im Vakuum bei 40° abdestilliert. Der Rückstand wird nach dem Trocknen im Exsikkator ausgewogen, in 5 ml Äthanol gelöst, zur Überführung der Formiat- in die Chlorid-Form mit der berechneten Menge an 1n-Salzsäure versetzt und die Lösung schonend - am Anfang im Vakuum bei 30°, später im Exsikkator über P_2O_5 - zur Trockne gebracht. Der Rückstand kristallisiert aus Alkohol unter Ätherzusatz

in Plättchen vom Schmelzpunkt 205-207°. Die Verbindung löst sich gut in Wasser, Methanol, Äthanol sowie Isopropanol und ist praktisch unlöslich in den übrigen gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln.

Ausbeute: 453 mg ; 12 % der Theorie. R_F-Wert: 0,70.

Elementaranalyse:

2,896 mg ; 6,990 mg CO_2 ; 2,029 mg H_2O ,
3,009 mg ; 0,848 ccm 0,01n-$AgNO_3$.

$C_{20}H_{28}ClNO_3$ (365,91)		C %	H %	Cl %
	Ber.:	65,65	7,71	9,69
	Gef.:	65,87	7,84	9,99

Azoniaspiro[3ß-tropoyloxy-nortropan-8, 1'-pyrrolidin]-chlorid (XI)

1,31 g Azoniaspiro[3ß-hydroxynortropan-8, 1'-pyrrolidin]-bromid (VI ; 5 mMol) und 2,27 g Acetyl-d,l-tropasäurechlorid (10 mMol) werden 5 Stdn. auf 100-110° erhitzt und entsprechend den für Verbindung X gemachten Angaben aufgearbeitet.

Durch Gradienten-Elution mit Ameisensäure (100 ml Wasser ⟶ 100 ml 4n-Ameisensäure; 100 ml 4n-Ameisensäure ⟶ 100 ml 8n-Ameisensäure) werden 40 Fraktionen zu je 10 ml abgenommen, die nichtumgesetztes Ausgangsmaterial (VI) und dessen Acetylverbindung enthalten. Die Elution wird unterbrochen, und erst nach 24-stündigem Stehen in 12n-Ameisensäure wird der Tropasäureester mit 450 ml Ameisensäure gleicher Normalität eluiert. Es werden 45 Fraktionen zu je 10 ml gewonnen. Die Fraktionen 5-38, die den Tropasäureester in papierchromatographisch reiner Form enthalten, werden vereinigt und im Vakuum bei 40° zur Trockne destilliert. Der Rückstand wird in Äthanol gelöst, mit der berechneten Menge an 1n-Salzsäure versetzt und die Lösung schonend zur Trockne gebracht. Das so erhaltene Chlorid des Tropasäureesters wird in alkoholischer Lösung adsorptiv über Aluminiumoxid filtriert.

Der Eluatrückstand liefert nach Umkristallisation aus Äthanol unter Ätherzusatz Plättchen vom Schmelzpunkt 212-215°. Die Löslichkeit dieser Verbindung entspricht den bei Verbindung X gemachten Angaben.

Ausbeute: 312 mg ; 17 % der Theorie. R_F-Wert: 0,63.

Elementaranalyse:

4,609 mg ; 11,030 mg CO_2 ; 3,050 mg H_2O ,
3,784 mg ; 0,139 ccm N_2 / 27° / 730 mm Hg .

$C_{20}H_{28}ClNO_3$ (365,91)		C %	H %	N %
	Ber.:	65,65	7,71	3,83
	Gef.:	65,34	7,41	4,02

Azoniaspiro[3α-tropoyloxy-nortropan-8, 1'-piperidin]-chlorid (XII)

2,07 g Azoniaspiro[3α-hydroxynortropan-8, 1'-piperidin]-bromid (VII ; 7,5 mMol) und 3,40 g Acetyl-d,l-tropasäurechlorid (15 mMol) werden 5 Stdn. auf 100-110° erhitzt und entsprechend den bei Verbindung X gemachten Angaben aufgearbeitet.

Durch Elution mit 2n-Ameisensäure (800 ml) werden hierbei insgesamt 40 Fraktionen zu je 20 ml erhalten, die nichtumgesetztes Ausgangsmaterial (VII) und dessen Acetylverbindung enthalten. Die Elution wird unterbrochen und erst nach 24-stündigem Stehen des auf dem Ionenaustauscher fixierten Acetyltropasäureesters in 12n-Ameisensäure wird mit Ameisensäure gleicher Normalität weitereluiert (600 ml). Die Fraktionen 5-26, die den entsprechenden Tropasäureester in papierchromatographisch reiner Form enthalten, werden vereinigt und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird zur Überführung der Formiat- in die Chlorid-Form in alkoholischer Lösung mit der berechneten Menge an 1n-Salzsäure versetzt und die Lösung schonend zur Trockne gebracht. Der Rückstand wird in Isopropanol gelöst und die Lösung über Aluminiumoxid (Al_2O_3-Brockmann; Füllhöhe der Säule: 10 cm, Säulendurchmesser: 1,5 cm) adsorptiv filtriert.

Der Eluatrückstand liefert nach Umkristallisation aus Äthanol unter Ätherzusatz hygroskopische Plättchen vom Schmelzpunkt 216-218°. Die Löslichkeit dieser Verbindung entspricht den bei Verbindung X gemachten Angaben.

Ausbeute: 485 mg ; 17 % der Theorie. R_F-Wert: 0,66.

Elementaranalyse:

4,403 mg ; 10,74 mg CO_2 ; 3,08 mg H_2O

16,530 mg ; 2,18 ccm 0,02n-$AgNO_3$.

$C_{21}H_{30}ClNO_3$ (379,94)	C %	H %	Cl %
Ber.:	66,38	7,96	9,33
Gef.:	66,57	7,83	9,35

Azoniaspiro[3α-tropoyloxy-nortropan-8, 2'-isoindolin]-chlorid (XIII)

1,55 g Azoniaspiro [3α-hydroxynortropan-8, 2'-isoindolin]-bromid (VIII ; 5 mMol) und 2,27 g Acetyl-d,l-tropasäurechlorid (10 mMol) werden 7 Stdn. auf 100-110° erhitzt und entsprechend den bei Verbindung X gemachten Angaben aufgearbeitet.

Durch Gradienten-Elution mit Ameisensäure (500 ml Wasser ⟶ 500 ml 12n-Ameisensäure) werden 56 Fraktionen zu je 15 ml abgenommen, die nichtumgesetztes Ausgangsmaterial (VIII) und dessen Acetylverbindung enthalten. Die Elution wird für 24 Stdn. unterbrochen - die Säule enthält etwa 10n-Ameisensäure - und dann erst fortgesetzt. Anschließend wird noch mit 300 ml 12n-Ameisensäure weitereluiert; es werden 30 Fraktionen zu je 15 ml gewonnen.

Die Fraktionen 2-27 enthalten den entsprechenden Tropasäureester in papierchromatographisch reiner Form; sie werden vereinigt und das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird in Äthanol gelöst, mit der berechneten Menge an 1n-Salzsäure versetzt und das Lösungsmittel schonend abgezogen.

Nach adsorptiver Filtration über Aluminiumoxid wird der Eluatrückstand aus Methanol unter Acetonzusatz umkristallisiert. Die 1 Mol Kristallwasser enthaltenen Plättchen vom Schmelzpunkt 182-183° verhalten sich in der Löslichkeit weitgehend den bei Verbindung X gemachten Angaben.

Ausbeute: 498 mg ; 23 % der Theorie. R_F-Wert: 0,67.

Elementaranalyse:

4,270 mg ; 10,32 mg CO_2 ; 2,68 mg H_2O ,

10,800 mg ; 1,25 ccm 0,02n-$AgNO_3$.

$C_{24}H_{28}ClNO_3 \cdot H_2O$ (431,97)	C %	H %	Cl %
Ber.:	66,72	7,00	8,21
Gef.:	65,96	7,02	8,21

Azoniaspiro[3α-mandeloyloxy-nortropan-8,1'-pyrrolidin]-chlorid (XIV)

1,09 g Azoniaspiro[3α-hydroxynortropan-8,1'-pyrrolidin]-chlorid (5 mMol) und 2,12 g Acetyl-d,l-mandelsäurechlorid (10 mMol) werden im Vakuum (14 Torr) 6 Stdn. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Nach dem Abkühlen des Reaktionsgemisches wird die gelb gefärbte, viskose Masse mit 10 ml Wasser und 10 ml Äther so lange geschüttelt, bis das Reaktionsprodukt sich gelöst hat. Die wäßrige Lösung wird wiederholt mit insgesamt 50 ml Äther ausgeschüttelt. Die verbleibende Wasserphase wird mit 40 ml Wasser versetzt, durch Zusatz stark verdünnter Kalilauge auf p_H 6,8 eingestellt und anschließend mit Chloroform 24 Stdn. kontinuierlich in der Apparatur nach WEHRLI extrahiert. Der mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknete Chloroformextrakt wird im Vakuum auf ein Volumen von 5 ml konzentriert, wobei der Acetylmandelsäureester auskristallisiert. Nach 24-stündigem Stehen bei -20° werden die Kristalle abfiltriert, mit wenig kaltem Chloroform gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das kristalline Produkt wird mit 10 ml konz. Salzsäure versetzt und bleibt 15 Stdn. bei 20° zur Entacetylierung stehen. Die salzsaure Lösung wird im Vakuum bei 40° zur Trockne gebracht, der sirupöse Rückstand in 10 ml Äthanol gelöst und die alkoholische Lösung über Aluminiumoxid (Al_2O_3-Brockmann; Füllhöhe der Säule: 10 cm, Säulendurchmesser: 1,5 cm) adsorptiv filtriert. Der Eluatrückstand wird in 2 ml abs. Methanol gelöst und mit 100 ml abs. Aceton versetzt. Nach dem Einengen auf ein Volumen von ca. 20 ml und Stehenlassen bei -20° wird ein kristallines Produkt erhalten, das nach Umkristallisation aus viel Aceton farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 196-198° liefert. Die Löslichkeit dieser Verbindung entspricht weitgehend derjenigen von Verbindung X.

Ausbeute: 289 mg ; 16 % der Theorie. R_F-Wert: 0,50.

Elementaranalyse:

2,400 mg ; 5,677 mg CO_2 ; 1,535 mg H_2O ,
2,980 mg ; 0,801 ccm 0,01n-$AgNO_3$.

$C_{19}H_{26}ClNO_3$ (351,88)		C %	H %	Cl %
	Ber.:	64,85	7,45	10,07
	Gef.:	64,55	7,16	9,54

Azoniaspiro [3α-mandeloyloxy-nortropan-8, 1'-piperidin] -chlorid (XV)

1, 16 g Azoniaspiro [3α-hydroxynortropan-8, 1'-piperidin] -chlorid (5 mMol) und 2, 12 g Acetyl-d, l-mandelsäurechlorid (10 mMol) werden im Vakuum (14 Torr) 6 Stdn. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Die weitere Aufarbeitung erfolgt entsprechend den für Verbindung XIV gemachten Angaben.

Nach Umkristallisation aus Aceton werden Nadeln erhalten, die bei 208-210° schmelzen. Die Verbindung besitzt ähnliche Löslichkeitseigenschaften wie Verbindung X.

Ausbeute: 292 mg ; 16 % der Theorie. R_F-Wert: 0, 55.

Elementaranalyse:

4, 139 mg ; 9, 96 mg CO_2 ; 2, 91 mg H_2O ,
6, 425 mg ; 0, 221 ccm N_2 / 24° / 750 mm Hg ,
11, 580 mg ; 1, 72 ccm 0, 02n-$AgNO_3$.

$C_{20}H_{28}ClNO_3$ (365, 91)		C %	H %	Cl %	N %
	Ber.:	65, 65	7, 71	9, 69	3, 83
	Gef.:	65, 67	7, 87	10, 53	3, 91

Azoniaspiro[3α-mandeloyloxy-nortropan-8, 2'-isoindolin]-chlorid (XVI)

1, 99 g Azoniaspiro [3α-hydroxynortropan-8, 2'-isoindolin] -chlorid (7, 5 mMol) und 3, 19 g Acetyl-d, l-mandelsäurechlorid (15 mMol) werden im Vakuum (14 Torr) 5 Stdn. auf 140-145° erhitzt. Das gelb gefärbte, harzige Reaktionsprodukt wird entsprechend den bei der Verbindung XIV gemachten Angaben aufgearbeitet.
Nach dem Umkristallisieren aus Aceton werden Nadeln vom Schmelzpunkt 252-254° erhalten. Die Löslichkeit dieser Verbindung in organischen Lösungsmitteln entspricht weitgehend der von Verbindung X.

Ausbeute: 731 mg ; 24 % der Theorie. R_F-Wert: 0, 67.

Elementaranalyse:

4, 056 mg ; 10, 25 mg CO_2 ; 2, 37 mg H_2O ,
12, 100 mg ; 1, 60 ccm 0, 02n-$AgNO_3$.

$C_{23}H_{26}ClNO_3$ (399, 92)	C %	H %	Cl %
Ber.:	69, 08	6, 55	8, 86
Gef.:	68, 97	6, 54	9, 38

Azoniaspiro[3α-benziloyloxy-nortropan-8, 1'-pyrrolidin] -chlorid (XVII)

1,09 g Azoniaspiro[3α-hydroxynortropan-8, 1'-pyrrolidin] -chlorid (5 mMol) und 2,65 g α-Chlor-diphenylessigsäurechlorid (10 mMol) werden 5 Stdn. auf 160-165° erhitzt. Anfangs wird das Reaktionsgemisch einige Male mit einem Glasstab gut durchgerührt. Nach beendeter Reaktion wird das rotbraune, harzige Reaktionsprodukt mit 20 ml Wasser-Äther (1+1) bis zur vollständigen Lösung geschüttelt. Die Wasserphase wird noch einige Male mit insgesamt 50 ml Äther ausgeschüttelt, dann mit 30 ml Wasser versetzt und nach Kohlebehandlung im KUTSCHER-STEUDEL-Apparat 40 Stdn. kontinuierlich mit Essigester extrahiert. Beim Einengen des mit wasserfreiem Natriumsulfat getrockneten Essigesterextraktes im Vakuum auf ein Volumen von etwa 20 ml scheidet sich der Ester in kristalliner Form ab. Nach mehrstündigem Stehen bei -20° werden die Kristalle abfiltriert, mit 5 ml kaltem Essigester gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Nach Umkristallisation aus Äthanol unter Ätherzusatz erhält man Nadeln, die bei 255-257° unter Zersetzung schmelzen. Die Löslichkeit dieser Verbindung entspricht weitgehend derjenigen von Verbindung X.

Ausbeute: 456 mg ; 21 % der Theorie. R_F-Wert: 0,70.

Elementaranalyse:

4,280 mg ; 10,88 mg CO_2 ; 2,73 mg H_2O ,

15,640 mg ; 1,85 ccm 0,02n-$AgNO_3$.

$C_{25}H_{30}ClNO_3$ (427,99)	C %	H %	Cl %
Ber.:	70,15	7,07	8,28
Gef.:	69,37	7,14	8,39

Azoniaspiro [3α-benziloyloxy-nortropan-8, 1'-piperidin] -chlorid (XVIII)

1, 16 g Azoniaspiro [3α-hydroxynortropan-8, 1'-piperidin] -chlorid (5 mMol) und 2, 65 g α-Chlor-diphenylessigsäurechlorid (10 mMol) werden 5 1/2 Stdn. auf 160-165° erhitzt. Die weitere Aufarbeitung erfolgt entsprechend den bei der Verbindung XVII gemachten Angaben. Nach Umkristallisation aus Äthanol unter Ätherzusatz werden Nadeln erhalten, die bei 244-246° unter Zersetzung schmelzen. Die Löslichkeit dieser Verbindung entspricht weitgehend derjenigen von Verbindung X.

Ausbeute: 430 mg ; 20 % der Theorie. R_F-Wert: 0, 69.

Elementaranalyse:

4, 082 mg ; 10, 58 mg CO_2 ; 2, 59 mg H_2O ,
24, 530 mg ; 2, 85 ccm 0, 02n-$AgNO_3$.

$C_{26}H_{32}ClNO_3$ (442, 01)		C %	H %	Cl %
	Ber. :	70, 65	7, 30	8, 02
	Gef. :	70, 73	7, 10	8, 24

Azoniaspiro [3α-benziloyloxy-nortropan-8, 2'-isoindolin]-chlorid (XIX)

1,33 g Azoniaspiro [3α-hydroxynortropan-8, 2'-isoindolin] -chlorid (5 mMol) und 2,65 g α-Chlor-diphenylessigsäurechlorid (10 mMol) werden 6 Stdn. auf 160-165° erhitzt. Das braun gefärbte Reaktionsprodukt wird in 10 ml Methanol gelöst, die methanolische Lösung mit 50 ml Wasser versetzt und die Lösung im Vakuum auf ein Volumen von 10 ml eingeengt. Nach mehrmaligem Ausschütteln der wäßrigen Lösung mit insgesamt 50 ml Äther wird nach Filtration, entsprechend den bei der Verbindung XVII gemachten Angaben, aufgearbeitet.

Nach Umkristallisation aus Äthanol unter Ätherzusatz werden Nadeln erhalten, die 1 Mol Kristallwasser enthalten und bei 265-267° (Zers.) schmelzen. Die Löslichkeit dieser Verbindung entspricht weitgehend derjenigen von Verbindung X.

Ausbeute: 445 mg ; 18 % der Theorie. R_F-Wert: 0,68.

Elementaranalyse:

4,204 mg ; 10,92 mg CO_2 ; 2,50 mg H_2O ,

13,280 mg ; 1,40 ccm 0,02n-$AgNO_3$.

$C_{29}H_{30}ClNO_3 \cdot H_2O$ (494,26)	C %	H %	Cl %
Ber.:	70,47	6,53	7,17
Gef.:	70,89	6,66	7,48

Azoniaspiro [3α-benzoyloxy-nortropan-8, 1'-pyrrolidin] -chlorid (XX)

218 mg Azoniaspiro [3α-hydroxynortropan-8, 1'-pyrrolidin] -chlorid (1 mMol) und 703 mg Benzoylchlorid (5 mMol) werden 3 Stdn. auf 100-105° erhitzt. Das schwach gelb gefärbte Reaktionsgemisch wird in 10 ml Wasser aufgenommen und wiederholt mit insgesamt 50 ml Äther ausgeschüttelt. Nach Kohlebehandlung der Wasserphase wird im Vakuum zur Trockne destilliert und der Rückstand nach dem Trocknen im Exsikkator aus Isopropanol-Diisopropyläther umkristallisiert; es werden Nadeln vom Schmelzpunkt 246-248° erhalten. Die Löslichkeit dieser Verbindung entspricht weitgehend derjenigen von Verbindung X.

Ausbeute: 232 mg ; 72 % der Theorie. R_F-Wert: 0, 67.

Elementaranalyse:

2, 690 mg ; 6, 476 mg CO_2 ; 1, 805 mg H_2O ,
3, 072 mg ; 0, 116 ccm N_2 / 26, 8° / 756 mm Hg ,
3, 417 mg ; 1, 034 ccm 0, 01n-$AgNO_3$.

$C_{18}H_{24}ClNO_2$ (321, 86)	C %	H %	Cl %	N %
Ber.:	67, 17	7, 51	11, 02	4, 35
Gef.:	65, 70	7, 51	10, 74	4, 28

Pharmakologische Untersuchungsmethoden

a) Prüfung auf spasmolytische Wirkung

Die Untersuchungen am isolierten Darm wurden nach der Methode von MAGNUS [53] ausgeführt. Männliche Meerschweinchen im Gewicht von 250-300 g wurden durch Nackenschlag getötet. Um unerwünschte Eigenperistaltik zu vermeiden, lag der Darmabschnitt vor dem Versuch mindestens 1 Stde. im Kühlschrank bei ca. 4°. Als Badflüssigkeit wurden 50 ml TYRODE-Lösung [54] eingesetzt und die Badtemperatur auf 37° gehalten. Die Schreibhebelübertragung betrug bei Benutzung eines Stirnschreibers 1 : 3, 5. Der Spasmus wurde neurotrop mit Acetylcholinchlorid gesetzt.

b) Prüfung auf sekretionshemmende Wirkung

Die Versuchsanordnung entsprach der von EICHENBERGER und EMMRICH [55] zur Verminderung der durch Pilocarpin hervorgerufenen Salivation beim Kaninchen angegebenen Methodik. Jede Substanz wurde bei entsprechender Dosierung an drei mittelgroßen Kaninchen geprüft, die leicht narkotisiert (Urethan 0, 5 g/kg/i.p.) waren. Der Normalfluß des Speichels nach Applikation von 1, 0 mg Pilocarpinhydrochlorid / kg / i.v. wurde als 100 % angenommen. Die zu prüfenden Präparate wurden mit Pilocarpin zusammen intravenös verabreicht.

c) Prüfung auf mydriatische Wirkung

Die pupillenerweiternde Wirkung der zu untersuchenden Substanzen wurde nach der Methode von PULEWKA [56] an der weißen Maus nach subcutaner Applikation geprüft. Es wurden jeweils 15 männliche Tiere des mit Altromin-Standarddiät ernährten Stammes NMRI verwendet. Im Dunkelzimmer wurde 30 und 15 Min. vor Applikation des Präparates und anschließend 2 1/2 Stdn. lang im Abstand von jeweils

15 Min. der Pupillendurchmesser bestimmt. Die Messungen erfolgten mit dem ZEISS-Stereomikroskop II mit 6-facher Vergrösserung und einem eingebauten Okular-Mikrometer. Für die Beleuchtung wurde eine mattierte Mikroskopierlampe (35 Watt) verwendet, die sowohl vom Objekt als auch vom Okular 30 cm entfernt war. Die Pupillenweite des unbehandelten Tieres wird als 100 % angenommen.
Wegen der tageszeitlichen Schwankungen der Meßergebnisse wurden die Versuche zweckmäßig zwischen 10.30 und 17.00 Uhr ausgeführt.

d) Potenzierung narkotischer Wirkung.

Im Seitenlagetest an der Maus wurde in Anlehnung an die Versuche von THEOBALD und DOMENJOZ [57] die Potenzierung der Narkosewirkung von Inactin (= 5-Äthyl-5-(1-methyl-propyl)-thiobarbitursäure) geprüft. Um eine Veränderung der Narkosezeit und Anzahl der eine Seitenlage einnehmenden Tiere besser beurteilen zu können, wurde die Inactindosierung so gewählt, daß ca. 50 % der Tiere kurzzeitig in narkotischem Zustand verweilen. Als Schlafdauer wurde das Verharren der Mäuse in der Seitenlage gewertet. Die Prüfsubstanz wurde 30 Min. vor der Narkose subcutan appliziert. Für jeden Versuch wurden 15 Mäuse eingesetzt.

D. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit werden neuartige quartäre Verbindungen des Nortropins bzw. Pseudonortropins beschrieben, die zu den Azoniaspiroverbindungen zu zählen sind. Die Azoniaspirozyklisierung des Nortropins bzw. Pseudonortropins mit geeigneten Dihalogeniden gelingt in Acetonitril-Methanol ebenso gut wie in wäßrigem Alkohol in Gegenwart von Alkali oder einem basischen Ionenaustauscher durch mehrstündiges bis zu 14-tägigem Erwärmen auf 40-60°. Die meist über 300° schmelzenden Verbindungen werden ergänzend durch ihr papierchromatographisches und papierelektrophoretisches Verhalten und teilweise auch durch ihr IR-Spektrum charakterisiert.

Für die dargestellten Verbindungen wird auf synthetischem Wege und durch papierchromatographische Untersuchungen eine monoquartäre Struktur weitgehend sichergestellt, nachdem bei der Umsetzung eines sekundären Amins mit entsprechenden Dihalogenverbindungen allgemein mit der Bildung mono- bzw. polyquartärer Verbindungen von gleicher Elementarzusammensetzung zu rechnen ist.

Die Azoniaspirozyklisierung des Nortropins mit asymmetrisch substituierten Dihalogeniden läßt geometrische Isomere erwarten. Ein entsprechendes Azoniaspiran verhält sich jedoch adsorptionschromatographisch und ebenso bei der Ionenaustauschchromatographie vollkommen einheitlich, so daß eine einheitlich verlaufende Zyklisierung angenommen werden kann.

Die dargestellten Azoniaspirane werden mit Tropasäure, Mandelsäure und Benzilsäure verestert. Bei der Umsetzung der entsprechenden acetylierten Säurechloride mit einem Azoniaspiran erfolgt stets eine beachtliche Umesterung unter Bildung des acety-

lierten Azoniaspirans. Die Isolierung der Tropasäureester gelingt am besten durch Ionenaustauschchromatographie, wobei gleichzeitig die gewünschte Entacetylierung zu erreichen ist. Die übrigen Ester werden dagegen aus wäßriger Lösung durch kontinuierliche Extraktion mit geeigneten Lösungsmitteln gewonnen.

Pharmakologische Untersuchungen haben ergeben, daß nur die veresterten Azoniaspirane spasmolytisch wirksam sind. Ihre Wirksamkeit liegt im Bereich der Vergleichssubstanzen Atropin und Scopolaminbrombutylat. Bei einer Reihe spasmolytisch stark wirksamer Verbindungen wird außerdem die Beeinflussung von Speichelsekretion und Pupillenweite des Auges ermittelt. Es wird im Vergleich mit Atropin gefunden, daß den betreffenden Verbindungen eine solche Wirkung meist in abgeschwächter Form zukommt oder praktisch vollständig fehlt.

E. LITERATURVERZEICHNIS

1) R.H.F. Manske u. H.L. Holmes, The Alkaloids (Chemistry and Physiology), Bd. I, Academie Press Inc., New York 1950.

2) A. Stoll u. E. Jucker, Angew. Chem. 66, 376 (1954).

3) A. Heusner, Arzneimittel-Forsch. 6, 105 (1956).

4) H.G. Boit, Ergebnisse der Alkaloid-Chemie bis 1960, Akademie-Verlag, Berlin 1961.

5) W.F. v. Oettinger, The Therapeutic Agents of the Pyrrole and Pyrrolidine Group, Ann Arbor, Mich. 1936.

6) L.S. Goodman u. A. Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, Macmillan Comp., New York 1955.

7) K. Nador, Fortschritte der Arzneimittelforschung, Vol. 2, Seite 297, Birkhäuser Verlag, Basel u. Stuttgart 1960.

8) E.P. 708.370, Schwz. P. 220.864, 302.737.

9) H. Wick, Arch. exp. Pathol. Pharmakol. 213, 485 (1951).

10) E. Nyman, Acta physiol. scand. 3, 1 (1942) Suppl. 10.

11) E. Nyman, Acta physiol. scand. 6, 256 (1943).

12) E. Nyman, Acta med. scand. 118, 466 (1944).

13) F.E. Visscher u. Mitarbeiter, J. Pharmacol. exp. Therapeut. 110, 188 (1954).

14) J.B. Kirsner, E. Levin u. W.L. Palmer, Gastroenterology 26, 852 (1954).

15) A. Stoll, E. Jucker u. A. Lindenmann, Helv. chim. Acta 37, 495 (1954), 38, 559 (1955) u. 38, 571 (1955).

16) D.B.P. 1.015.811.

17) M. Berger, Schweiz. med. Wschr. 90, 591 (1960).

18) M. Taeschler, H. Konzett u. A. Cerletti, Schweiz. med. Wschr. 90, 136 (1960).

19) Houben-Weyl, Methoden der org. Chemie, Bd. XI/1, S. 43 u. Bd. XI/2, S. 602.

20) M. Scholtz u. P. Friemehlt, Ber. dtsch. chem. Ges. 32, 848 (1899).

21) J. v. Braun, C. Müller u. E. Beschke, Ber. dtsch. chem. Ges. 39, 4347 (1906).

22) J. v. Braun, Ber. dtsch. chem. Ges. 49, 966 (1916).

23) L. Schmerling u. J. P. West, J. Amer. chem. Soc. 74, 2885 (1952).

24) F. F. Blicke u. E. B. Hotelling, J. Amer. chem. Soc. 76, 5099 (1954).

25) G. E. McCasland u. S. Proskow, J. org. Chemistry 22, 122 (1957).

26) J. Thomas, J. Med. Pharm. Chem. Vol. 3, Nr. 1, 45 (1961).

27) A. P. 3.019.228.

28) M. Scholtz, Ber. dtsch. chem. Ges. 31, 414 (1898).

29) D. D. Fitts, M. Siegel u. K. Mislow, J. Amer. chem. Soc. 80, 480 (1958).

30) M. S. Kharasch u. C. F. Fuchs, J. org. Chemistry 9, 359 (1944).

31) R. Baltzly, N. B. Mehta, P. B. Russell, R. E. Brooks, E. M. Grivsky u. A. M. Steinberg, J. org. Chemistry 27, 213 (1962).

32) N. B. Mehta u. R. E. Brooks, J. org. Chemistry 27, 1266 (1962).

33) J. v. Braun und Mitarbeiter, Ber. dtsch. chem. Ges. 70, 979 (1937).

34) M. Scholtz, Ber. dtsch. chem. Ges. 24, 2402 (1891).

35) L. Knorr, H. Hörlein u. P. Roth, Ber. dtsch. chem. Ges. 38, 3136 (1905).

36) L. Knorr u. P. Roth, Ber. dtsch. chem. Ges. 39, 1420 (1906).

37) H. Hörlein u. R. Kneisel, Ber. dtsch. chem. Ges. 39, 1429 (1906).

38) J. W. Brühl, Ber. dtsch. chem. Ges. 4, 738 (1871).

39) F.F. Blicke und E.B. Hotelling, J. Amer. chem. Soc. 76, 2427 (1954).

40) S. Gabriel u. R. Stelzner, Ber. dtsch. chem. Ges. 29, 2381 u. 2390 (1896).

41) S. Gabriel u. J. Colman, Ber. dtsch. chem. Ges. 39, 2875 (1906).

42) S. Gabriel u. J. Colman, Ber. dtsch. chem. Ges. 40, 424 (1907).

43) R. Robinson, J. chem. Soc. (London) 111, 762 (1917).

44) C. Schöpf u. G. Lehmann, Liebigs Ann. Chem. 518, 1 (1935).

45) K. Zeile u. W. Schulz, Chem. Ber. 88, 1078 (1955).

46) V.L. Hansley, Ind. Engng. Chem. 39, 55 (1947).

47) L. Bouveault u. G. Blanc, Bull. Soc. chim. France (3) 31, 6691 (1904).
C. Weygand, Org. -chem. Experimentierkunst, 2. Aufl., Leipzig 1948, S. 194.

48) K. Nador, G. Hajdu, B. Szecsö u. F. Zima, Arzneimittel-Forsch. 12, 305 (1962).

49) E.L. Schumann, M.G. Van Campen u. C.H. Tilford, J. org. Chemistry 23, 763 (1958).

50) S.P. Findlay, J. Amer. chem. Soc. 75, 3204 (1953).

51) G. Fodor, K. Koczka und J. Lestyan, Ung. Z. Chem. 59, 242 (1953), C.A. 48, 10 029 h (1954).

52) W.H. Mills u. E.H. Warren, J. chem. Soc. (London) 127, 2507 (1925).

53) R. Magnus, Pflügers Arch. ges. Physiol. Menschen Tiere 102, 123 (1904).

54) J.H. Burn, Biologische Auswertungsmethoden, S. 46, Springer-Verlag Berlin 1937.

55) E. Eichenberger u. J. Emmrich, Schweiz. med. Wschr. 86, 1102 (1956).

56) P. Pulewka, Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Pathol. Pharmakol. 168, 306 (1932).

57) W. Theobald u. R. Domenjoz, Arzneimittel-Forsch. 9, 285 (1959).

58) H. Thies u. F. W. Reuther, Naturwissenschaften 41, 230 (1954).

LEBENSLAUF

Am 27. Juni 1928 wurde ich, Heinz Wolfram Schulz, als erstes Kind des städtischen Angestellten Paul Schulz und dessen Ehefrau, Elsa geb. Janson, in Meißen geboren.

In Dresden besuchte ich von 1934 bis 1938 die Volksschule, von 1938 bis 1941 die Mittelschule und von 1941 bis 1944 die Oberschule. 1944 wurde ich als Luftwaffenhelfer zum Kriegsdienst eingezogen. 1945 geriet ich in amerikanische Gefangenschaft, aus der ich 1946 entlassen wurde. Von 1946 bis 1948 besuchte ich die Oberschule in Meißen, an der ich am 19. Juli 1948 die Reifeprüfung ablegte.

Von 1948 bis 1952 studierte ich an der Pädagogischen Fakultät der Humboldt-Universität Berlin die Fächer Chemie und Mathematik. Von 1952 bis 1953 war ich als Lehrer in Ostberlin tätig. Von 1953 bis 1960 studierte ich an der Friedrich-Alexander-Universität in Erlangen Lebensmittelchemie. Hier legte ich 1958 das Vorexamen und am 31. März 1960 das Staatsexamen für Lebensmittelchemiker ab.

Am 10. August 1960 heiratete ich Fräulein Ingrid Thoms aus Süderbrarup/Angeln. Am 2. September 1961 wurde unser erstes Kind geboren.

Im Mai 1960 begann ich mit der vorliegenden Arbeit, die unter der Anleitung von Herrn Professor Dr. R. Pfleger im Februar 1963 ihren praktischen Abschluß fand.

ooOoo

GEDRUCKT BEI LUDWIG MÖLLER ERLANGEN